

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Ivacaftor (nAWG)

Vom 2. Juni 2016

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss.....	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	4
3. Bürokratiekosten.....	10
4. Verfahrensablauf	10
5. Beschluss	12
6. Anhang	20
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	20
B. Bewertungsverfahren.....	26
1. Bewertungsgrundlagen	26
2. Bewertungsentscheidung.....	26
2.1 Nutzenbewertung	26
2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels	26
2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	26
2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	26
2.1.4 Therapiekosten	26
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	27
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	28
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	32
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	33
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung.....	33
4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	33
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	34

5.1	Stellungnahme: Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH.....	34
5.2	Stellungnahme: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	51
5.3	Stellungnahme: BIO Deutschland e. V.	55
5.4	Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	60
D.	Anlagen	65
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	65

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V). Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 2 VerFO für die neuen Anwendungsgebiete von Ivacaftor (Ivacaftor) ist der 15. Dezember 2015. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerFO am 14. Dezember 2015 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF) ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. März 2016 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G15-13) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerFO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Ivacaftor (nAWG) nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Zugelassene Anwendungsgebiete von Ivacaftor (Kalydeco®) gemäß Fachinformation

Kalydeco® ist angezeigt zur Behandlung von Kindern mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) ab 2 Jahren mit einem Körpergewicht von weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

[Erweiterung des bisherigen Anwendungsgebiets um den Altersbereich ab 2 bis einschließlich 5 Jahren mit einem Körpergewicht von weniger als 25 kg.]²

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

² Die bisherigen Anwendungsgebiete (Kinder ab dem Alter von 6 Jahren) wurden mit den Beschlüssen zu Ivacaftor vom 7.2.2013 und 19.2.2015 bereits bewertet.

Kalydeco ist außerdem angezeigt zur Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose (CF) ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

[Erweiterung des bisherigen Anwendungsgebiets um erwachsene Patienten mit einer R117H-Mutation im CFTR Gen]

Ausmaß des Zusatznutzens

1) Kinder ab 2 bis einschließlich 5 Jahren mit einer Gating-Mutation (Klasse III)³ im CFTR-Gen

Zusammenfassend wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Ivacaftor (nAWG) für Kinder mit CF ab 2 bis einschließlich 5 Jahren wie folgt bewertet:

Es liegt ein Zusatznutzen vor; dieser ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datenlage dies zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zulässt.

Begründung

Zur Beantwortung der Fragestellung zum Ausmaß des Zusatznutzens liegen die Ergebnisse der Studie VX08-770-108 im Folgenden als Studie 108 bezeichnet, vor, die der Zulassung zugrunde liegende Hauptstudie. Es handelt sich um eine offene, nicht kontrollierte Studie, in der die Sicherheit und Wirksamkeit von 2 Ivacaftor - Dosierungen mit insgesamt N = 34 (50 mg N = 10, 75 mg N = 24) Kindern im Alter ab 2 bis einschließlich 5 Jahren mit einer Gating-Mutation der Klasse III³ auf mindestens einem Allel untersucht wurde. Ein Körpergewicht von ≥ 8 kg war eines der Einschlusskriterien der Studie, die Ausschlusskriterien umfassten Komorbiditäten (akute Erkrankung an „nicht CF bezogenen Erkrankungen“, Leber- und Nierenfunktionsstörung, akute Atemwegsinfektion im letzten Monat) und eine Ermessensentscheidung der jeweiligen Prüfarzte bezüglich möglicherweise die Studienergebnisse beeinflussenden Erkrankungen bzw. Gesundheitszuständen. Die Behandlungsdauer betrug 24 Wochen. Patienten mit einem Körpergewicht < 14 kg erhielten 50 mg, Patienten ≥ 14 kg 75 mg Ivacaftor Granulat oral alle 12 Stunden. Primäres Studienziel war die Arzneimittelsicherheit. Die sekundären, patientenrelevanten Endpunkte zur Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit waren die Inzidenz von Exazerbationen und die Häufigkeit von Nebenwirkungen (UE).

Ausmaß des Zusatznutzens

Mortalität

In der Studie traten keine Todesfälle auf. Hinsichtlich der Mortalität kann aufgrund der vorliegenden Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet werden.

Morbidität

Body Mass Index (BMI)

Sowohl die absoluten wie auch die in z-Scores transformierten BMI-Veränderungen zeigten eine statistisch signifikante Zunahme in Vergleich von Baseline bis zu Woche 24. Die Veränderung bezogen auf den Baselinewert von 15,98 kg/m² betrug für den Absolutwert 0,32 kg/m² (2 %).

³ G178R, G551D, G551S, G1244E, G1349D, S549N, S549R, S1251N oder S1255P

Pulmonale Exazerbationen

Pulmonale Exazerbationen, vor allem diejenigen, die zu einer Krankenhauseinweisung oder einer i.v.-Antibiotikagabe führen, stellen einen klinisch relevanten Endpunkt dar und sind als patientenrelevant anzusehen. Es traten bei 15 Patienten (44,1 %) pulmonale Exazerbationen auf. Bei diesen Patienten wurden während der 24 Wochen im Mittel 18,95 Tage mit Exazerbationen beobachtet. Der Stellenwert dieser Ergebnisse ist in Anbetracht einer fehlenden Kontrollgruppe nicht zu bewerten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde in der Studie nicht erhoben.

Nebenwirkungen

Es traten bei fast allen Patienten (97,1 %) unerwünschte Ereignisse (UE) auf, davon 6 schwerwiegende UE (SUE) wovon nur 1 SUE als behandlungsbedingt klassifiziert wurde. 1 UE führte zu einem Studienabbruch. Der Stellenwert dieser Ergebnisse ist in Anbetracht einer fehlenden Kontrollgruppe nicht zu bewerten.

Gesamtbewertung

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse kommt der G-BA ausgehend von der Zulassung und den in der vorgenannten Studie beobachteten erwünschten und unerwünschten Wirkungen, sowie unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen, der mündlichen Anhörung als auch unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung, zu folgender Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens: ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datenlage dies zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zulässt.

2) Patienten mit CF ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt

Zusammenfassend wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Ivacaftor (nAWG) für Patienten mit CF ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt wie folgt bewertet:

Es liegt ein geringer Zusatznutzen vor.

Begründung

Zur Beantwortung der Fragestellung zum Ausmaß des Zusatznutzens liegen die Ergebnisse der Studie VX08-770-110; im Folgenden als Studie 110 bezeichnet, vor. Bei der Studie 110 handelt es sich um eine randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde, Parallelgruppen-Studie der Phase III zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ivacaftor bei Patienten mit CF und einer R117H-Mutation auf mindestens einem Allel im CFTR-Gen. Die Behandlungsphase dauerte 24 Wochen. Einschlusskriterien waren u.a. ein Alter ≥ 6 Jahre, ein Gewicht von ≥ 15 kg und für die Gruppe der über 12-Jährigen ein Anteil des forcierten Einsekundenvolumens vom Normalwert in Prozent (FEV1%) im Bereich von 10 % bis 90 %. Ausschlusskriterien umfassten Gating-Mutationen⁴, Komorbiditäten (akute Erkrankung an „nicht CF bezogenen Erkrankungen“, Leber- und Nierenfunktionsstörung, akute Atemwegsinfektion im letzten Monat) und eine Ermessensentscheidung der jeweiligen Prüfärzte bezüglich möglicherweise die Studienergebnisse verfälschenden Erkrankungen bzw. Gesundheits-

⁴ G178R, G551D, G551S, G970R, G1244E, G1349D, S549N, S549R, S1251N oder S1255P

zuständen. 50 (72 %) der insgesamt 69 Studienteilnehmer waren im, von der Zulassung umfassten, Altersbereich von ≥ 18 Jahren.

Ausmaß des Zusatznutzens

Mortalität

In der Studie traten keine Todesfälle auf. Hinsichtlich der Mortalität kann aufgrund der vorliegenden Ergebnisse keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens hergeleitet werden.

Morbidität

BMI

Die Differenz des BMI zwischen den beiden Gruppen nach 24 Wochen war nicht statistisch signifikant.

Pulmonale Exazerbationen

Pulmonale Exazerbationen, vor allem diejenigen, die zu einer Krankenhauseinweisung oder einer i.v.-Antibiotikagabe führen, stellen einen klinisch relevanten Endpunkt dar und sind als patientenrelevant anzusehen. Die Häufigkeit pulmonaler Exazerbationen unterschied sich geringfügig zugunsten von Ivacaftor. Diese Differenz zwischen den beiden Gruppen war nicht statistisch signifikant.

Lungenfunktion (FEV₁%)

Die Lungenfunktion gemessen als FEV₁% veränderte sich statistisch signifikant zugunsten der Ivacaftor-Gruppe im Vergleich zum Baseline-Wert: Zunahme der absoluten Veränderung um 4,51 % in der Ivacaftor-Gruppe gegenüber einer Abnahme der absoluten Änderung um -0,46 % in der Kontrollgruppe. Es bestehen unterschiedliche Auffassungen zur Patientenrelevanz des FEV₁%. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde anhand des validierten, krankheitsspezifischen Lebensqualitätsinstruments Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R) erfasst. Die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, einschließlich der Domäne Atmungssystem, zeigte in der Mehrzahl der Domänen des revidierten Cystic Fibrosis Questionnaire (CFQ-R) statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Ivacaftor.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität liegt somit ein Zusatznutzen für Ivacaftor vor.

Nebenwirkungen

Die Anzahl der von unerwünschten Ereignissen (UE), schwerwiegenden UE (SUE) unterschied sich nicht statistisch signifikant zwischen den Gruppen, es kam zu keinem Therapieabbruch aufgrund von UE. Aufgrund der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen lässt sich keine Aussage zum Zusatznutzen treffen.

Gesamtbewertung

Es handelt sich gemäß § 5 Absatz 7 i.V.m. § 2 Absatz 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nut-

zens, da eine Verringerung von Symptomen der Erkrankung und eine für die Patienten spürbare Verbesserung der Lebensqualität erreicht wird.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Die Angaben zur Anzahl von Patienten basieren auf dem Berichtsband Qualitätssicherung Mukoviszidose⁵ sowie ergänzend vom pharmazeutischen Unternehmer und dem IQWiG an den Registerbetreiber gestellten Anfragen.

1) Kinder mit CF ab 2 bis einschließlich 5 Jahren

Ca. 15 Patienten

2) Patienten mit CF ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt

Ca. 44 Patienten

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Kalydeco® (Wirkstoff: Ivacaftor) unter folgendem Link

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002494/WC500130696.pdf

frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 28. April 2016).

Die Behandlung sollte von CF-Einrichtungen initiiert und regelmäßig überwacht werden, die besondere Erfahrung in der Diagnostik und Behandlung von diesen Patienten haben.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Mai 2016).

Behandlungsdauer

Die Behandlung mit Ivacaftor in den Anwendungsgebieten 1) und 2) ist nicht zeitlich begrenzt.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
1) Kinder mit CF ab 2 bis einschließlich 5 Jahren	2 x täglich	Kontinuierlich	365	365

⁵ Sens B, Stern M (Hrsg.). Qualitätssicherung Mukoviszidose 2012: Berichtsband. Hannover: Zentrum für Qualität und Management im Gesundheitswesen; 2013.

2) Patienten mit CF ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt	2 x täglich	Kontinuierlich	365	365
--	-------------	----------------	-----	-----

Verbrauch

Es wurden die in der Fachinformation empfohlenen (Tages-)Dosen als Bewertungsgrundlage herangezogen.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Einzeldosen)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Einzeldosen)
Zu bewertendes Arzneimittel				
1) Kinder mit CF ab 2 bis einschließlich 5 Jahren	< 14 kg	50	56	730
	2 x 50 mg ≥ 14 kg bis < 25 kg 2 x 75 mg	75		
2) Patienten mit CF ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt	2 x 150 mg	150	56	730

Kosten

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Einzeldosen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der ermittelten Anzahl der benötigten Einzeldosen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Ivacaftor (FT 150 mg, 50 mg Granulat, 75 mg Granulat)	21 868,04 €	20 617,96 € [1,77 € ⁶ ; 1248,31€ ⁷]

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

entfällt

⁶ Rabatt nach § 130 SGB V.

⁷ Rabatt nach § 130a SGB V.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 5. November 2015 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 VerfO eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dokuments vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 14. Dezember 2015 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Ivacaftor (nAWG) ist der 15. Dezember 2015.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 15. März 2016 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. April 2016.

Die mündliche Anhörung fand am 25. April 2016 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 24. Mai 2016 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 2. Juni 2016 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	3. März 2016	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	19. April 2016	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	25. April 2016	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	2. Mai 2016 18. Mai 2016	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	24. Mai 2016	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage

Plenum	2. Juni 2016	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL
--------	--------------	---

Berlin, den 2. Juni 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

Vom 2. Juni 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 2. Juni 2016 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 2. Juni 2016 (BAnz AT 07.07.2016 B4), wie folgt zu ändern

I. Der Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Ivacaftor in dem Anwendungsgebiet „zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren mit einer der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R“ gemäß dem Beschluss vom 19. Februar 2015 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Ivacaftor (nAWG)

Beschluss vom: 2. Juni 2016
In Kraft getreten am: 2. Juni 2016
BAnz AT 18.07.2016 B1

Zugelassene Anwendungsgebiete von Ivacaftor (Kalydeco®) [laut Zulassung vom 16. November 2015]:

Kalydeco® ist angezeigt zur Behandlung von Kindern mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) ab 2 Jahren mit einem Körpergewicht von weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

[Erweiterung des bisherigen Anwendungsgebiets um den Altersbereich ab 2 bis einschließlich 5 Jahren]⁸

Kalydeco ist außerdem angezeigt zur Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose (CF) ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

[Erweiterung des bisherigen Anwendungsgebiets um erwachsene Patienten mit einer R117H-Mutation im CFTR Gen]

1. Zusatznutzen des Arzneimittels

Ivacaftor ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel, § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Zu bewertende Anwendungsgebiete:

1) Kinder ab 2 bis einschließlich 5 Jahren mit einer Gating-Mutation (Klasse III)⁹ im CFTR-Gen⁸

Ausmaß des Zusatznutzens: Nicht quantifizierbar

2) Patienten ab 18 Jahren, mit einer R117H-Mutation im CFTR-Gen

Ausmaß des Zusatznutzens: Gering

Studienergebnisse nach Endpunkten

⁸ Die bisherigen Anwendungsgebiete (Kinder ab dem Alter von 6 Jahren) wurden mit den Beschlüssen zu Ivacaftor vom 7.2.2013 und 19.2.2015 bereits bewertet.

⁹ G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R.

Zu 1) Kinder ab 2 bis einschließlich 5 Jahren mit einer Gating-Mutation (Klasse III)⁹ im CFTR-Gen

Ergebnisse der Zulassungsstudie VX08-770-108, N = 34

Mortalität						
Es traten keine Todesfälle auf						
Morbidität						
Absolute Veränderung des BMI von Baseline zu Woche 24						
BMI [kg/m²]						
Dosierung	N	MW ± SD	N	MW ± SD	N	MW ± SD [95%-KI] p - Wert
IVA 50 mg	10	15,79 ± 0,67	9	16,07 ± 0,55	9	0,33 ± 0,54 [-0,08; 0,75] p = 0,102
IVA 75 mg	24	16,06 ± 1,15	23	16,40 ± 1,10	23	0,31 ± 0,55 [0,08; 0,55] p = 0,012
Total	34	15,98 ± 1,03	32	16,30 ± 0,98	32	0,32 ± 0,54 [0,13; 0,51] p = 0,002
Veränderung des BMI z-Scores von Baseline zu Woche 24						
BMI-z-Score						
IVA 50 mg	10	-0,23 ± 0,57	9	0,19 ± 0,48	9	0,46 ± 0,46 [0,11; 0,81] p = 0,0166
IVA 75 mg	24	0,28 ± 0,84	23	0,63 ± 0,75	23	0,34 ± 0,42 [0,16; 0,52] p = 0,0008
Total	34	0,13 ± 0,80	32	0,51 ± 0,71	32	0,37 ± 0,42 [0,22; 0,52] p < 0,0001
Ergebnisse zu pulmonalen Exazerbationen innerhalb von 24 Wochen						
Dosierung	N	N Pat. mit Ereignis, (%)		N Ereignisse pro Patient		
Alle pulmonalen Exazerbationen						
IVA 50 mg	10	2 (20 %)		0,54		
IVA 75 mg	24	13 (54,2 %)		1,24		
Total	34	15 (44,1 %)		1,04		
Pulmonale Exazerbationen mit notwendiger Hospitalisierung						
IVA 50 mg	10	1 (10 %)		0,21		
IVA 75 mg	24	1 (4,2 %)		0,08		
Total	34	2 (5,9 %)		0,12		
Pulmonale Exazerbationen mit erforderlicher i.V. Antibiotikagabe						
IVA 50 mg	10	1 (10 %)		0,32		
IVA 75 mg	24	1 (4,2 %)		0,08		
Total	34	2 (5,9 %)		0,12		
Mittlere Anzahl von Tagen mit pulmonalen Exazerbationen innerhalb von 24 Wochen, standardisiert auf ein 24 Wochen - Intervall						
	N	MW (SD)		Median (SW)		
IVA 50 mg	10	11,4 (27,88)		0 (0 – 87)		
IVA 75 mg	24	22,09 (34,15)		9,74 (0 – 125,3)		
Total	34	18,95 (32,39)		0 (0 - 125,3)		
Lebensqualität						
In der Studie nicht erhoben						

Nebenwirkungen über 24 Wochen			
UE	Dosierung	N	N (mit Ereignis) (%)
UE	IVA 50 mg	10	10 (100)
	IVA 75 mg	24	23 (95,8)
	Total	34	33 (97,1)
Behandlungsbedingtes UE	IVA 50 mg	10	3 (30)
	IVA 75 mg	24	8 (33,3)
	Total	34	11 (32,4)
SUE	IVA 50 mg	10	3 (30)
	IVA 75 mg	24	3 (12,5)
	Total	34	6 (17,6)
Behandlungsbedingte SUE	IVA 50 mg	10	1 (10)
	IVA 75 mg	24	0
	Total	34	1 (2,9)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	IVA 50 mg	10	1 (10)
	IVA 75 mg	24	0
	Total	34	1 (2,9)

Verwendete Abkürzungen:
 BMI = Body Mass Index; i.V. = intravenös; IVA = Ivacaftor; KI = Konfidenzintervall; MW = Mittelwert; N = Anzahl; SD = Standardabweichung; SUE = Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SW = Spannweite; UE = Unerwünschtes Ereignis

Zu 2) Patienten ab 18 Jahren, mit einer R117H-Mutation im CFTR-Gen

Ergebnisse der Zulassungsstudie VX08-770-110, N=50^{10, 11}

Mortalität						
Es traten keine Todesfälle auf						
Morbidität						
Krankheitsbedingte Komplikationen						
Es traten keine krankheitsbedingten Komplikationen auf						
Veränderung des BMI zu Woche 24 (Population ≥ 18 Jahre)						
	Baseline		Woche 24		Absolute Veränderung zu Baseline	Mittlere Veränderung über 24 Wochen^a
	N	MW ± SD	N	MW ± SD	LS MW (SE)	Differenz IVA vs. Placebo [95% KI] p - Wert
IVA	24	26,89 ± 5,23	21	26,56 ± 3,24	0,53 (0,80)	0,31 [-1,90; 2,51] p = 0,78
Placebo	26	24,95 ± 5,71	23	25,56 ± 5,96	0,22 (0,78)	
	N (Analyse)		N (%) mit Ereignis		IVA vs. Placebo, Rate Ratio [95% KI] p - Wert	
Pulmonale Exazerbationen in 24 Wochen (Population ≥ 18 Jahre) Anzahl (N)						
Alle pulmonalen Exazerbationen						
IVA	24		11 (45,8)		0,74 [0,35; 1,56] p = 0,43	
Placebo	26		13 (50,0)			

¹⁰ Insgesamt N = 69 Patienten mit wenigstens einmaliger Anwendung, davon N = 50 ≥ 18 Jahre.

¹¹ Subgruppenanalysen entweder wegen kleiner Fallzahl in den Subgruppen nicht möglich oder Interaktionsterme p > 0,2.

Pulmonale Exazerbationen mit notwendiger Hospitalisierung						
IVA	24	2 (8,3)	k. A. p = 0,25			
Placebo	26	6 (23,1)				
Pulmonale Exazerbationen mit erforderlicher i.V. Antibiotikagabe						
IVA	24	2 (8,3)	k. A. p = 0,25			
Placebo	26	6 (23,1)				
Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation, bis zur Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation und Zeit bis zur ersten erforderlichen i.V. Antibiotikagabe						
Alle 3 berechneten Hazard Ratios nicht signifikant, entweder p = 0,61 (jedwede pulmonale Exazerbation) oder aufgrund der geringen Zahl von Ereignissen (Hospitalisierung, i. V. Antibiotikagabe) nicht zu berechnen						
Mittlere Anzahl Tage mit pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen						
		MW (SD)	Median (Spannweite)	IVA vs. Placebo p - Wert		
IVA		8,4 (12,34)	0	p = 0,74		
Placebo		11 (15,76)	5			
Ergänzung: Ergebnisse zur Lungenfunktion (FEV₁%)						
Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) zu Woche 24 (Population ≥ 18 Jahre)						
	Baseline		Woche 24		Absolute Veränderung zu Baseline	Mittlere Veränderung über 24 Wochen ^a
	N	MW	N	MW	LSMW (SD)	Differenz IVA vs. Placebo [95% KI] p - Wert
IVA	24	67,03	21	73,35	4,51 (1,36)	4,96
Placebo	26	62,21	23	63,49	- 0,46 (1,31)	[1,15; 8,78] p = 0,012
Responderanalysen Lungenfunktion (FEV₁%) nach 24 Wochen (Population ≥ 18 Jahre)						
	N (Analyse)	N Responder (%)		RR [95% KI] p - Wert		
Absolute Veränderungen zu Woche 24, Schwellenwert: < 3,5% vs. ≥ 3,5%						
IVA	24	13 (54,2)		2,82 [1,18; 6,72] p = 0,020		
Placebo	26	5 (19,2)				
Absolute Veränderungen zu Woche 24, Schwellenwert: < 5% vs. ≥ 5%						
IVA	24	13 (54,2)		3,52 [1,33; 9,32] p = 0,011		
Placebo	26	4 (15,4)				
Absolute Veränderungen zu Woche 24, Schwellenwert: < 7,5% vs. ≥ 7,5%						
IVA	24	8 (33,3)		8,67 [1,17; 64,26] p = 0,035		
Placebo	26	1 (3,8)				
Absolute Veränderungen zu Woche 24, Schwellenwert: < 10% vs. ≥ 10%						
IVA	24	5 (20,8)		5,42 [0,68; 43,1] p = 0,110		
Placebo	26	1 (3,8)				

Lebensqualität							
Veränderung in der Punktzahl in den Domänen des CFQ-R über 24 Wochen (Population ≥ 18 Jahre)							
Domäne „Atmungssystem“							
	Baseline		Woche 24		Absolute Veränderung zu Baseline	Mittlere Veränderung über 24 Wochen ^b	
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	LSMW (SE)	Differenz [95% KI] p - Wert	Hedges' g [95% KI] p - Wert
IVA	24	68,43 ± 19,12	21	84,66 ± 13,48	15,93	12,64 [5,02; 20,25] p = 0,002	0,93 [0,36; 1,51] p = 0,002
Placebo	26	59,19 ± 23,20	23	59,42 ± 23,30	- 2,15		
Domäne „körperliches Wohlbefinden“							
IVA	24	71,0 ± 27,84	21	82,1 ± 21,01	9,13 (2,90)	11,63 [3,40; 19,86] p = 0,007	0,80 [0,23; 1,37] p = 0,006
Placebo	26	60,9 ± 32,96	23	57,4 ± 30,07	- 2,50 (2,81)		
Domäne „Vitalität“							
IVA	24	63,9 ± 18,17	21	77,0 ± 15,57	8,87 (3,07)	13,05 [4,26; 21,84] p = 0,005	0,85 [0,28; 1,42] p = 0,004
Placebo	26	53,2 ± 22,37	23	48,2 ± 23,43	- 4,18 (2,98)		
Domäne „Gefühlslage“							
IVA	24	90,0 ± 11,96	21	94,0 ± 8,14	4,01 (1,46)	6,07 [1,87; 10,26] p = 0,006	0,83 [0,26; 1,40] p = 0,004
Placebo	26	79,2 ± 21,44	23	76,5 ± 20,58	- 2,06 (1,42)		
Domäne „soziale Einschränkung“							
IVA	24	73,1 ± 16,44	21	81,0 ± 12,12	5,09 (2,15)	6,63 [0,52; 12,73] p = 0,034	0,62 [0,06; 1,18] p = 0,031
Placebo	26	66,2 ± 21,77	23	63,8 ± 21,18	- 1,54 (2,08)		
Domäne „Essstörungen“							
IVA	24	92,1 ± 15,81	21	96,8 ± 10,62	2,39 (1,51)	5,23 [0,96; 9,50] p = 0,018	0,69 [0,13; 1,26] p = 0,016
Placebo	26	92,7 ± 11,31	23	85,0 ± 19,71	-1,94 (1,46)		
Responderanalysen für Veränderung der Punktzahl um ≥ 4 Punkte in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 24 Wochen (Population ≥ 18 Jahre)							
	N	N (Ereignis) (%)		RR [95% KI] p - Wert Risikodifferenz [95% KI] p - Wert			
IVA	24	14 (58,3)		1,52 [0,84; 2,74] p = 0,168			
Placebo	26	10 (38,5)		19,9 % [-7,3 %; 47,1 %] p = 0,152			

Nebenwirkungen über 24 Wochen (Population ≥ 18 Jahre)				
		N	N (mit Ereignis) (%)	RR [95% KI] p - Wert
UE	IVA	24	23 (95,8)	0,96 [0,86; 1,07] p = 0,449
	Placebo	26	26 (100)	
SUE	IVA	24	2 (8,3)	0,36 [0,08; 1,62] p = 0,184
	Placebo	26	6 (23,1)	
Therapieabbruch wegen UE	IVA	24	0	k. A.
	Placebo	26	0	

a: MMRM: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung x Studienzeitpunkt feste Effekte, nach Alter und Baseline FEV₁% adjustiert
b: MMRM: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung x Studienzeitpunkt als feste Effekte, nach Alter, Baseline FEV₁% und Baseline CFQ-R adjustiert

Verwendete Abkürzungen:
BMI = Body Mass Index; CFQ-R = Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; FEV₁% = Anteil des forcierten Einsekundenvolumens vom Normalwert; i.V. = intravenös; IVA = Ivacaftor; KI = Konfidenzintervall; LSMW = least square Mittelwert; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; MMRM = Mixed Model for Repeated Measures; MW = Mittelwert; N = Anzahl; SD = Standardabweichung; SOC = System Organ Class; RR = relatives Risiko; SE = Standardfehler; SUE = Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = Unerwünschtes Ereignis

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

1) Kinder ab 2 bis einschließlich 5 Jahren mit einer Gating-Mutation (Klasse III) im CFTR-Gen

Ca. 15 Patienten

2) Patienten ab 18 Jahren, mit einer R117H-Mutation im CFTR-Gen

Ca. 44 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Kalydeco® (Wirkstoff: Ivacaftor) unter folgendem Link

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002494/WC500130696.pdf

frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 24. März 2016).

Die Behandlung sollte von CF-Einrichtungen initiiert und regelmäßig überwacht werden, die besondere Erfahrung in der Diagnostik und Behandlung von diesen Patienten haben.

4. Therapiekosten

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Jahrestherapiekosten¹²:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Ivacaftor (Alle Anwendungsgebiete)	268 769,84 €

II. Inkrafttreten

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 2. Juni 2016 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 2. Juni 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

¹² Arzneimittelkosten abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, Stand Lauer-Taxe: 1.05.2016

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Montag, 18. Juli 2016
BANz AT 18.07.2016 B1
Seite 1 von 6

Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung
von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Ivacaftor nAWG**

Vom 2. Juni 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 2. Juni 2016 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BANz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 2. Juni 2016 (BANz AT 07.07.2016 B4), wie folgt zu ändern:

I.

Der Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Ivacaftor in dem Anwendungsgebiet „zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren mit einer der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R“ gemäß dem Beschluss vom 19. Februar 2015 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Ivacaftor nAWG

Zugelassene Anwendungsgebiete von Ivacaftor (Kalydeco®) [laut Zulassung vom 16. November 2015]:

Kalydeco® ist angezeigt zur Behandlung von Kindern mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) ab 2 Jahren mit einem Körpergewicht von weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

[Erweiterung des bisherigen Anwendungsgebiets um den Altersbereich ab 2 bis einschließlich 5 Jahren]¹

Kalydeco ist außerdem angezeigt zur Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose (CF) ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

[Erweiterung des bisherigen Anwendungsgebiets um erwachsene Patienten mit einer R117H-Mutation im CFTR-Gen]

1. Zusatznutzen des Arzneimittels

Ivacaftor ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutender Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

¹ Die bisherigen Anwendungsgebiete (Kinder ab dem Alter von 6 Jahren) wurden mit den Beschlüssen zu Ivacaftor vom 7.2.2013 und 19.2.2015 bereits bewertet.



Zu bewertende Anwendungsgebiete:

- 1) Kinder ab 2 bis einschließlich 5 Jahren mit einer Gating-Mutation (Klasse III)² im CFTR-Gen¹
Ausmaß des Zusatznutzens: Nicht quantifizierbar
- 2) Patienten ab 18 Jahren mit einer R117H-Mutation im CFTR-Gen
Ausmaß des Zusatznutzens: Gering

Studienergebnisse nach Endpunkten

- Zu 1) Kinder ab 2 bis einschließlich 5 Jahren mit einer Gating-Mutation (Klasse III)² im CFTR-Gen

Ergebnisse der Zulassungsstudie VX08-770-108, N = 34

Mortalität

Es traten keine Todesfälle auf

Morbidität

Absolute Veränderung des BMI von Baseline zu Woche 24

BMI [kg/m²]

Dosierung	N	MW ± SD	N	MW ± SD	N	MW ± SD [95 %-KI] p-Wert
IVA 50 mg	10	15,79 ± 0,67	9	16,07 ± 0,55	9	0,33 ± 0,54 [-0,08; 0,75] p = 0,102
IVA 75 mg	24	16,06 ± 1,15	23	16,40 ± 1,10	23	0,31 ± 0,55 [0,08; 0,55] p = 0,012
Total	34	15,98 ± 1,03	32	16,30 ± 0,98	32	0,32 ± 0,54 [0,13; 0,51] p = 0,002

Veränderung des BMI-z-Scores von Baseline zu Woche 24

BMI-z-Score

Dosierung	N	MW ± SD	N	MW ± SD	N	MW ± SD [95 %-KI] p-Wert
IVA 50 mg	10	-0,23 ± 0,57	9	0,19 ± 0,48	9	0,46 ± 0,46 [0,11; 0,81] p = 0,0166
IVA 75 mg	24	0,28 ± 0,84	23	0,63 ± 0,75	23	0,34 ± 0,42 [0,16; 0,52] p = 0,0008
Total	34	0,13 ± 0,80	32	0,51 ± 0,71	32	0,37 ± 0,42 [0,22; 0,52] p < 0,0001

Ergebnisse zu pulmonalen Exazerbationen innerhalb von 24 Wochen

Dosierung	N	N Pat. mit Ereignis, (%)	N Ereignisse pro Patient
-----------	---	--------------------------	--------------------------

Alle pulmonalen Exazerbationen

IVA 50 mg	10	2 (20 %)	0,54
IVA 75 mg	24	13 (54,2 %)	1,24
Total	34	15 (44,1 %)	1,04

Pulmonale Exazerbationen mit notwendiger Hospitalisierung

IVA 50 mg	10	1 (10 %)	0,21
IVA 75 mg	24	1 (4,2 %)	0,08
Total	34	2 (5,9 %)	0,12

Pulmonale Exazerbationen mit erforderlicher i. V. Antibiotikagabe

IVA 50 mg	10	1 (10 %)	0,32
IVA 75 mg	24	1 (4,2 %)	0,08
Total	34	2 (5,9 %)	0,12

Mittlere Anzahl von Tagen mit pulmonalen Exazerbationen innerhalb von 24 Wochen, standardisiert auf ein 24 Wochen-Intervall

	N	MW (SD)	Median (SW)
IVA 50 mg	10	11,4 (27,88)	0 (0 – 87)
IVA 75 mg	24	22,09 (34,15)	9,74 (0 – 125,3)
Total	34	18,95 (32,39)	0 (0 – 125,3)

² G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R.

**Lebensqualität**

In der Studie nicht erhoben

Nebenwirkungen über 24 Wochen

UE	Dosierung	N	N (mit Ereignis) (%)
UE	IVA 50 mg	10	10 (100)
	IVA 75 mg	24	23 (95,8)
	Total	34	33 (97,1)
Behandlungsbedingtes UE	IVA 50 mg	10	3 (30)
	IVA 75 mg	24	8 (33,3)
	Total	34	11 (32,4)
SUE	IVA 50 mg	10	3 (30)
	IVA 75 mg	24	3 (12,5)
	Total	34	6 (17,6)
Behandlungsbedingte SUE	IVA 50 mg	10	1 (10)
	IVA 75 mg	24	0
	Total	34	1 (2,9)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	IVA 50 mg	10	1 (10)
	IVA 75 mg	24	0
	Total	34	1 (2,9)

Verwendete Abkürzungen:

BMI = Body Mass Index; i. V. = intravenös; IVA = Ivacaftor; KI = Konfidenzintervall; MW = Mittelwert; N = Anzahl; SD = Standardabweichung; SUE = Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SW = Spannweite; UE = Unerwünschtes Ereignis

Zu 2) Patienten ab 18 Jahren, mit einer R117H-Mutation im CFTR-Gen

Ergebnisse der Zulassungsstudie VX08-770-110, N = 50^{3, 4}**Mortalität**

Es traten keine Todesfälle auf

Morbidität**Krankheitsbedingte Komplikationen**

Es traten keine krankheitsbedingten Komplikationen auf

Veränderung des BMI zu Woche 24 (Population ≥ 18 Jahre)

	Baseline		Woche 24		Absolute Veränderung zu Baseline LS MW (SE)	Mittlere Änderung über 24 Wochen ^a Differenz IVA vs. Placebo [95 % KI] p-Wert
	N	MW ± SD	N	MW ± SD		
IVA	24	26,89 ± 5,23	21	26,56 ± 3,24	0,53 (0,80)	0,31 [-1,90; 2,51] p = 0,78
Placebo	26	24,95 ± 5,71	23	25,56 ± 5,96	0,22 (0,78)	

³ Insgesamt N = 69 Patienten mit wenigstens einmaliger Anwendung, davon N = 50 ≥ 18 Jahre.⁴ Subgruppenanalysen entweder wegen kleiner Fallzahl in den Subgruppen nicht möglich oder Interaktionsterme p > 0,2.



	N (Analyse)	N (%) mit Ereignis	IVA vs. Placebo, Rate Ratio [95 % KI] p-Wert			
Pulmonale Exazerbationen in 24 Wochen (Population \geq 18 Jahre) Anzahl (N)						
Alle pulmonalen Exazerbationen						
IVA	24	11 (45,8)	0,74 [0,35; 1,56] p = 0,43			
Placebo	26	13 (50,0)				
Pulmonale Exazerbationen mit notwendiger Hospitalisierung						
IVA	24	2 (8,3)	k. A. p = 0,25			
Placebo	26	6 (23,1)				
Pulmonale Exazerbationen mit erforderlicher i. V. Antibiotikagabe						
IVA	24	2 (8,3)	k. A. p = 0,25			
Placebo	26	6 (23,1)				
Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation, bis zur Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation und Zeit bis zur ersten erforderlichen i. V. Antibiotikagabe						
Alle 3 berechneten Hazard Ratios nicht signifikant, entweder p = 0,61 (jedwede pulmonale Exazerbation) oder aufgrund der geringen Zahl von Ereignissen (Hospitalisierung, i. V. Antibiotikagabe) nicht zu berechnen						
Mittlere Anzahl Tage mit pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen						
	MW (SD)	Median (Spannweite)	IVA vs. Placebo p-Wert			
IVA	8,4 (12,34)	0	p = 0,74			
Placebo	11 (15,76)	5				
Ergänzung: Ergebnisse zur Lungenfunktion (FEV₁%)						
Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) zu Woche 24 (Population \geq 18 Jahre)						
	Baseline		Woche 24		Absolute Veränderung zu Baseline	Mittlere Veränderung über 24 Wochen ^a
	N	MW	N	MW		
IVA	24	67,03	21	73,35	4,51 (1,36)	Differenz IVA vs. Placebo [95 % KI] p-Wert
Placebo	26	62,21	23	63,49	-0,46 (1,31)	
Responderanalysen Lungenfunktion (FEV₁%) nach 24 Wochen (Population \geq 18 Jahre)						
	N (Analyse)	N Responder (%)	RR [95 % KI] p-Wert			
Absolute Veränderungen zu Woche 24, Schwellenwert: < 3,5 % vs. \geq 3,5 %						
IVA	24	13 (54,2)	2,82 [1,18; 6,72] p = 0,020			
Placebo	26	5 (19,2)				
Absolute Veränderungen zu Woche 24, Schwellenwert: < 5 % vs. \geq 5 %						
IVA	24	13 (54,2)	3,52 [1,33; 9,32] p = 0,011			
Placebo	26	4 (15,4)				
Absolute Veränderungen zu Woche 24, Schwellenwert: < 7,5 % vs. \geq 7,5 %						
IVA	24	8 (33,3)	8,67 [1,17; 64,26] p = 0,035			
Placebo	26	1 (3,8)				
Absolute Veränderungen zu Woche 24, Schwellenwert: < 10 % vs. \geq 10 %						
IVA	24	5 (20,8)	5,42 [0,68; 43,1] p = 0,110			
Placebo	26	1 (3,8)				



Lebensqualität

Veränderung in der Punktzahl in den Domänen des CFQ-R über 24 Wochen (Population \geq 18 Jahre)

Domäne „Atmungssystem“

	Baseline		Woche 24		Absolute Veränderung zu Baseline LSMW (SE)	Mittlere Veränderung über 24 Wochen ^p	
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		Differenz [95 % KI] p-Wert	Hedges' g [95 % KI] p-Wert
IVA	24	68,43 \pm 19,12	21	84,66 \pm 13,48	15,93	12,64 [5,02; 20,25] p = 0,002	0,93 [0,36; 1,51] p = 0,002
Placebo	26	59,19 \pm 23,20	23	59,42 \pm 23,30	-2,15		

Domäne „körperliches Wohlbefinden“

IVA	24	71,0 \pm 27,84	21	82,1 \pm 21,01	9,13 (2,90)	11,63 [3,40; 19,86] p = 0,007	0,80 [0,23; 1,37] p = 0,006
Placebo	26	60,9 \pm 32,96	23	57,4 \pm 30,07	-2,50 (2,81)		

Domäne „Vitalität“

IVA	24	63,9 \pm 18,17	21	77,0 \pm 15,57	8,87 (3,07)	13,05 [4,26; 21,84] p = 0,005	0,85 [0,28; 1,42] p = 0,004
Placebo	26	53,2 \pm 22,37	23	48,2 \pm 23,43	-4,18 (2,98)		

Domäne „Gefühlslage“

IVA	24	90,0 \pm 11,96	21	94,0 \pm 8,14	4,01 (1,46)	6,07 [1,87; 10,26] p = 0,006	0,83 [0,26; 1,40] p = 0,004
Placebo	26	79,2 \pm 21,44	23	76,5 \pm 20,58	-2,06 (1,42)		

Domäne „soziale Einschränkung“

IVA	24	73,1 \pm 16,44	21	81,0 \pm 12,12	5,09 (2,15)	6,63 [0,52; 12,73] p = 0,034	0,62 [0,06; 1,18] p = 0,031
Placebo	26	66,2 \pm 21,77	23	63,8 \pm 21,18	-1,54 (2,08)		

Domäne „Essstörungen“

IVA	24	92,1 \pm 15,81	21	96,8 \pm 10,62	2,39 (1,51)	5,23 [0,96; 9,50] p = 0,018	0,69 [0,13; 1,26] p = 0,016
Placebo	26	92,7 \pm 11,31	23	85,0 \pm 19,71	-1,94 (1,46)		

Responderanalysen für Veränderung der Punktzahl um \geq 4 Punkte in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R über 24 Wochen (Population \geq 18 Jahre)

	N	N (Ereignis) (%)	RR [95 % KI] p-Wert Risikodifferenz [95 % KI] p-Wert
IVA	24	14 (58,3)	1,52 [0,84; 2,74] p = 0,168 19,9 % [-7,3 %; 47,1 %] p = 0,152
Placebo	26	10 (38,5)	

Nebenwirkungen über 24 Wochen (Population \geq 18 Jahre)

		N	N (mit Ereignis) (%)	RR [95 % KI] p-Wert
UE	IVA	24	23 (95,8)	0,96 [0,86; 1,07] p = 0,449
	Placebo	26	26 (100)	



SUE	IVA	24	2 (8,3)	0,36 [0,08; 1,62] p = 0,184
	Placebo	26	6 (23,1)	
Therapieabbruch wegen UE	IVA	24	0	k. A.
	Placebo	26	0	

a) MMRM: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung x Studienzeitpunkt feste Effekte, nach Alter und Baseline FEV₁% adjustiert

b) MMRM: Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung x Studienzeitpunkt als feste Effekte, nach Alter, Baseline FEV₁% und Baseline CFQ-R adjustiert

Verwendete Abkürzungen:

BMI = Body Mass Index; CFQ-R = Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised; FEV₁% = Anteil des forcierten Einsekundenvolumens vom Normalwert; i. V. = intravenös; IVA = Ivacaftor; KI = Konfidenzintervall; LSMW = least square Mittelwert; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; MMRM = Mixed Model for Repeated Measures; MW = Mittelwert; N = Anzahl; SD = Standardabweichung; SOC = System Organ Class; RR = relatives Risiko; SE = Standardfehler; SUE = Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = Unerwünschtes Ereignis

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

1) Kinder ab 2 bis einschließlich 5 Jahren mit einer Gating-Mutation (Klasse III) im CFTR-Gen

Ca. 15 Patienten

2) Patienten ab 18 Jahren mit einer R117H-Mutation im CFTR-Gen

Ca. 44 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Kalydeco® (Wirkstoff: Ivacaftor) unter folgendem Link http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002494/WC500130696.pdf

frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 24. März 2016).

Die Behandlung sollte von CF-Einrichtungen initiiert und regelmäßig überwacht werden, die besondere Erfahrung in der Diagnostik und Behandlung von diesen Patienten haben.

4. Therapiekosten

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Jahrestherapiekosten⁵:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Ivacaftor (Alle Anwendungsgebiete)	268 769,84 €

II.

Inkrafttreten

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 2. Juni 2016 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 2. Juni 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

⁵ Arzneimittelkosten abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2016

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Ivacaftor (nAWG) zur Behandlung der cystischen Fibrose (CF) ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 14. Dezember 2015 ein Dossier zum Wirkstoff Ivacaftor (nAWG) eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 15. März 2016 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzens des Arzneimittels"

2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.1.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Sie sind hier:

- [Startseite](#) /
- [Informationsarchiv](#) /
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V](#) /
- [Ivacaftor \(neues Anwendungsgebiet\)](#)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Ivacaftor
- **Handelsname:** Kalydeco®
- **Therapeutisches Gebiet:** zystische Fibrose (Stoffwechselkrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.12.2015
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.03.2016
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.04.2016
- **Beschlussfassung:** Anfang Juni 2016
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2015-12-15-D-200)

- [Modul 1 Anwendungsgebiet ab 2 Jahre \(441.4 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1276/2015-12-08_Modul1_Ivacaftor_2J.pdf)

- [Modul 2 Anwendungsgebiet ab 2 Jahre \(393.1 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1277/2015-12-08_Modul2_Ivacaftor_2J.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1277/2015-12-08_Modul2_Ivacaftor_2J.pdf)
- [Modul 3 Anwendungsgebiet ab 2 Jahre \(1.3 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1278/2015-12-08_Modul3C_Ivacaftor_2J.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1278/2015-12-08_Modul3C_Ivacaftor_2J.pdf)
- [Modul 4 Anwendungsgebiet ab 2 Jahre \(2.4 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1279/2015-12-08_Modul4C_Ivacaftor_2J.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1279/2015-12-08_Modul4C_Ivacaftor_2J.pdf)
- [Modul 1 Anwendungsgebiet R117H \(474.9 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1280/2015-12-08_Modul1_Ivacaftor_R117H.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1280/2015-12-08_Modul1_Ivacaftor_R117H.pdf)
- [Modul 2 Anwendungsgebiet R117H \(383.9 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1281/2015-12-08_Modul2_Ivacaftor_R117H.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1281/2015-12-08_Modul2_Ivacaftor_R117H.pdf)
- [Modul 3 Anwendungsgebiet R117H \(1.1 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1282/2015-12-08_Modul3D_Ivacaftor_R117H.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1282/2015-12-08_Modul3D_Ivacaftor_R117H.pdf)
- [Modul 4 Anwendungsgebiet R117H \(2.5 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1283/2015-12-08_Modul4D_Ivacaftor_R117H.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1283/2015-12-08_Modul4D_Ivacaftor_R117H.pdf)

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.03.2016 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung G-BA \(672.9 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1284/Nutzenbewertung-G-BA_Ivacaftor-nAWG.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1284/Nutzenbewertung-G-BA_Ivacaftor-nAWG.pdf)
- [Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG \(131.5 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1285/Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Ivacaftor-nAWG.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1285/Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Ivacaftor-nAWG.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.04.2016
- Mündliche Anhörung: 25.04.2016

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/)

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155.5 kB, Word\)](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)
(http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene



Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **05.04.2016** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/> (<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>). Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Ivacaftor%20-%202015-12-15-D-200>)) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Ivacaftor - 2015-12-15-D-200*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 Verfo wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 25.04.2016 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 18.04.2016 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Juni 2016). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

- [Verfahren vom 15.08.2012 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/36/>)
- [Verfahren vom 01.09.2014 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/134/>)



2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 25.04.2016 um 15:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Ivacaftor (nAWG)**

Stand: 07.04.2016

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte**
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH	05.04.2016
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	24.03.2016
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	04.04.2016
BIO Deutschland e. V.	05.04.2016

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH	Francot, Hr. Peceny, Hr. Dr. Warger, Hr. Dr. Banik, Hr. Dr. Dr.
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Zöller, Hr. Wilken, Hr. Dr.
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	Werner, Hr. Dr.
BIO Deutschland e. V.	Von Poblitzki, Hr. Kahnert, Hr.

4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH						
Francot, Hr	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Peceny, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Warger, Hr. Dr	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Banik, Hr. Dr. Dr.	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)						
Zöller, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Wilken, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)						
Werner, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	nein
BIO Deutschland e. V.						
Von Poblitzki, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Kahnert, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme: Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH

Datum	05. April 2016
Stellungnahme zu	Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet) (KALYDECO®)
Stellungnahme von	Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Insgesamt ist die durch den G-BA vorgenommene Dossierbewertung in ihrer Anerkennung der Belege für Wirksamkeit und Sicherheit für die Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH in weiten Teilen inhaltlich nachvollziehbar.</p> <p>Die Ablehnung der Patientenrelevanz des Endpunkts FEV1% ist nicht nachvollziehbar. FEV1% ist der standardisierte und empfohlene Parameter der Lungenfunktion, einer notwendigen Lebensfunktion – von daher unmittelbar ein Morbiditätsmerkmal. Selbst wenn der genaue Wert des FEV1% unbekannt wäre, ist es doch für den Patienten direkt erfahrbar, ob die Lungenfunktion besser oder schlechter ist. Die Veränderung der Lungenfunktion, gemessen anhand des FEV1%, ist weithin als zentraler Parameter für klinischen Nutzen bei Mukoviszidose anerkannt und aus Sicht von Vertex ein für die Patienten relevantes Kriterium für den Schweregrad der Mukoviszidose. FEV1% ist aus unserer Sicht als patientenrelevanter Morbiditätsendpunkt anzuerkennen.</p> <p>Die beiden Studienprotokolle der Verlängerungsstudien 109 (<i>Roll-over</i> aus der Zulassungsstudie 108 bei 2-5-jährigen Patienten mit Mukoviszidose) und 112 (<i>Roll-over</i> aus der Zulassungsstudie 110 bei Patienten mit R117H-Mutation) sind hiermit beigefügt (1, 2). Die Studienberichte liegen noch nicht vor. Erste Daten aus der Verlängerungsstudie 112 wurden mittlerweile veröffentlicht. Insbesondere anhand der kurzen Auswaschphase bei Verum-Patienten sowie anhand des <i>Cross-over</i> von Placebo-Patienten auf Verum, werden Ivacaftor-Effekte bestätigt.</p>	<p>Es bestehen unterschiedliche Auffassungen zur Patientenrelevanz des FEV1%. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Ivacaftor nach §35a SGB V.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S. 5 Z. 8ff.</p> <p>S. 6 Z. 27ff.</p> <p>S.10 Tabelle 1 (Kommentarspalte)</p>	<p>IQWiG Dossierbewertung G15-13 zu Modul 3 C Ivacaftor (neues AWG) – Anwendungsgebiet A</p> <p>Abweichende Patientenzahl</p> <p>„Durch die Übertragung der Häufigkeit (14 / 6532) auf die 8042 in Deutschland lebenden Patienten mit zystischer Fibrose laut Mukoviszidose-Register [4] und unter Berücksichtigung des GKV-Anteils (86,69 %) ermittelt der pU 16 Patienten in der GKV-Zielpopulation. ... Bei Wiederholung der Rechenschritte des pU resultieren jedoch 15 Patienten (pU: 16). Die Gründe für diese Abweichung sind unklar.“</p> <p>Vergleichbare Aussagen zur abweichenden Patientenzahl an links genannten anderen Stellen im Text der Nutzenbewertung.</p> <p>—</p> <p>Vertex Anmerkung:</p> <p>Begründung für die Abweichung der Patientenzahl zwischen der Angabe von Vertex und IQWiG: Vertex gibt 16 Patienten gemäß folgender Rechnung an</p>	<p>Die Angaben zur Anzahl von Patienten basieren auf dem Berichtsband Qualitätssicherung Mukoviszidose sowie ergänzend vom pharmazeutischen Unternehmer und dem IQWiG an den Registerbetreiber gestellten Anfragen.</p> <p>1) Kinder mit CF ab 2 bis einschließlich 5 Jahren Ca. 15 Patienten</p> <p>2) Patienten mit CF ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt Ca. 44 Patienten</p>

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	
S. 8 Z. 1ff.	<p>14 / 6532 x 8042 = 17,23. Diese Zahl wird aufgerundet (konservative Herangehensweise): 18 Patienten.</p> <p>18 x 0,8669 = 15,60. Diese Zahl wird aufgerundet (konservative Herangehensweise).</p> <p>Daher ergeben sich 16 Patienten als Zielpopulation.</p> <p>—</p> <p>Von Vertex vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Anerkennung konservativer Herangehensweise bei wiederholter Rundung, etwa mit „...nachvollziehbar und plausibel“.</p>	<p>Die Angaben zur Anzahl von Patienten basieren auf dem Berichtsband Qualitätssicherung Mukoviszidose sowie ergänzend vom pharmazeutischen Unternehmer und dem IQWiG an den Registerbetreiber gestellten Anfragen.</p> <p>1) Kinder mit CF ab 2 bis einschließlich 5 Jahren Ca. 15 Patienten</p> <p>2) Patienten mit CF ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt</p>

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S. 9 Z. 13ff.</p> <p>S.10 Tabelle 1 (Kommentarspalte)</p>	<p>Vergleichbare Aussagen zur abweichenden Patientenzahl an links genannten anderen Stellen im Text der Nutzenbewertung.</p> <p>—</p> <p>Vertex Anmerkung: In Tabelle 3-5 in Abschnitt 3.2.4., Seite 27 des Dossiermoduls 3-C, sind die Berechnungsangaben der ersten Spalte richtig, in der rechten Spalte ergab sich leider ein Berechnungsfehler. Die Angabe des IQWiG mit 44 Patienten ist auch aus Sicht von Vertex mithin korrekt.</p> <p>—</p> <p>Von Vertex vorgeschlagene Änderung: Keine.</p>	<p>Ca. 44 Patienten</p>
<p>S. 6 Z. 7ff.</p>	<p>IQWiG Dossierbewertung G15-13 zu Modul 3 C Ivacaftor (neues AWG)</p> <p>„Die Angaben des pU zu den Kosten von Ivacaftor in Filmtablettenform geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.12.2015 wieder. Das Abfragedatum der Lauer-Taxe wurde angenommen, da das Dossier keine entsprechende Angabe enthält. Ivacaftor in Granulatform ist bis zum 15.02.2016 nicht</p>	<p>Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Mai 2016).</p> <p>Jahrestherapiekosten pro Patient Zu bewertendes Arzneimittel</p>

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>—</p> <p>Vertex Anmerkung: Die neue Darreichungsform Granulat konnte erst später in Verkehr gebracht werden, die Listung in der Lauer-Taxe fand ab dem 15. März 2016 statt. Wir bestätigen die Annahme des IQWiG: identischer Preis, daher korrekte Kostenberechnung.</p> <p>—</p> <p>Von Vertex vorgeschlagene Änderung: Entweder keine oder das IQWiG verifiziert in der Lauer, passt das Datum der Abfrage und den Text entsprechend an.</p>	<p>Ivacaftor (Alle Anwendungsgebiete) 268 769,84 €</p>
<p>S. 64 Z. 37ff.</p>	<p>G-BA Nutzenbewertung Supportive Studien</p> <p>„Zu den beiden Anwendungsgebieten laufen derzeit Verlängerungsstudien. Ergebnisse werden für Ende 2016 bzw. Mitte 2017 erwartet. Es wurden vom Hersteller keine ergänzenden Unterlagen vorgelegt, somit sind derzeit keine belastbaren</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Ivacaftor nach §35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S.12 Z. 23ff.</p> <p>S. 13 Z. 1ff.</p> <p>Supportive Studie(n)</p>	<p>Langzeitergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Ivacaftor durch die laufenden Verlängerungsstudien verfügbar.“</p> <p>Vergleichbare Aussagen zu supportiven Studien an links genannten anderen Stellen im Text der Nutzenbewertung.</p> <p>—</p> <p>Vertex Anmerkung: Neues AWG A (2-5-jährige Mukoviszidose Patienten mit Gating-Mutation):</p> <p>Gemäß der Planung für die Studie 109 (84-wöchige Verlängerungsstudie der 24-Wochen-Zulassungsstudie 108) kann Vertex berichten, dass der letzte Studienpatient im Dezember 2015 die Studie 109 beendete. Im Moment wird die Datenanalyse durchgeführt und der Studienbericht erstellt. Der Studienbericht wird voraussichtlich am 13. Mai 2016 zur Verfügung stehen. Die Ergebnisse sollen gegen Ende des Jahres 2016 veröffentlicht werden.</p> <p>Das Studienprotokoll für die Studie 109 ist beigefügt (1).</p>	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>Neues AWG B (Mukoviszidose Patienten mit R117H-Mutation):</p> <p>Ein Studienbericht ist momentan noch nicht verfügbar. Inzwischen wurden jedoch die Daten aus der 24-wöchigen, doppelblinden Placebo-kontrollierten Zulassungsstudie 110 sowie die 12-Wochen-Interimanalyse der anschließenden 104-wöchigen offenen Verlängerungsstudie 112 in einem einschlägigen peer-reviewed Journal als Manuskript veröffentlicht.</p> <p>Anhand der 3-4-wöchigen Auswaschphase bei Ivacaftor-Patienten, d.h. nach Absetzen der Studiensubstanz, wird der <i>on-off-effect</i> unmittelbar sichtbar: Bei diesen Patienten verschlechtern sich die Werte sowohl für die Lungenfunktion (FEV1%) als auch für die Lebensqualität (CFQ-R). Sobald Ivacaftor bei vormaligen Placebo-Patienten als auch bei Verum-Patienten (wieder) eingesetzt wird, werden jeweils positive Effekte (wieder) evident (Moss et al. (3), Seite 530, Figure 4 A, B).</p> <p>Das Studienprotokoll für die Studie 112 ist beigefügt ((2)), ebenso der Volltext der Publikation von Moss et al. (3).</p> <p>—</p> <p>Von Vertex vorgeschlagene Änderung: keine.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>25 (Tabellenzellen 3-6)</p> <p>S. 26 (Text letzter Abschnitt)</p> <p>Seite 73 Tabelle 33</p>	<p>G-BA Nutzenbewertung neues AWG B</p> <p>Unklarheiten in der Berücksichtigung des Endpunkts FEV1%</p> <p>—</p> <p>Vertex Anmerkung:</p> <p>Zeile 6: unklar, was mit dieser Zeile gemeint ist. Es ergeben sich auch Diskrepanzen zu Zeilen 3 bis 5 innerhalb der Tabelle 6.</p> <p>Gemäß Seite 26, zweiter Satz des eingerückten Abschnitts: „Da es sich um den primären Endpunkt der Studie 110 handelt, werden die Ergebnisse unter der Kategorie Morbidität ergänzend dargestellt.“ Es wurde nicht ersichtlich gemacht, was in der zusammenfassenden Darstellung, S. 73, dargestellt wird oder werden soll. Es heißt für den weißen Kreis, S. 26 unter der Tabelle „...wird dieser Endpunkt in der Nutzenbewertung dargestellt.“ – jedoch wird dies nicht in der Zusammenfassung umgesetzt, es fehlt demnach die Berücksichtigung bestimmter FEV1% Ergebnisse in der Zusammenfassung, Seite 73, Tabelle 33.</p> <p>—</p> <p>Von Vertex vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Klärung und Korrektur der o.g. Diskrepanzen. FEV1% in der Zusammenfassung darstellen; klarere Beschreibung was „...wird</p>	<p>Die Lungenfunktion gemessen als FEV1% veränderte sich statistisch signifikant zugunsten der Ivacaftor-Gruppe im Vergleich zum Baseline-Wert: Zunahme der absoluten Veränderung um 4,51 % in der Ivacaftor-Gruppe gegenüber einer Abnahme der absoluten Änderung um -0,46 % in der Kontrollgruppe. Es bestehen unterschiedliche Auffassungen zur Patientenrelevanz des FEV1%. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p>

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	dieser Endpunkt in der Nutzenbewertung dargestellt.“ bedeutet.	
S. 32 Tabelle 11 (Z. 43ff.) S. 23 Tabelle 5 (Z. 3-4) S. 25	<p>G-BA Nutzenbewertung</p> <p>Einstufung des FEV1% als nicht patientenrelevanter Parameter</p> <p>„Zusammenfassend liegen keine Daten vor, die die Validität des Endpunktes FEV1% als Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte belegen.“</p> <p>Vergleichbare Aussagen zu FEV1% als nicht patientenrelevanten Parameter an links genannten anderen Stellen im Text der Nutzenbewertung.</p> <p>—</p> <p>Vertex Anmerkung:</p> <p>Die Lunge ist notwendiger Bestandteil unseres Atmens, und die Atmung ist grundlegend für menschliches Leben. Mit schlechte-</p>	<p>Es bestehen unterschiedliche Auffassungen zur Patientenrelevanz des FEV₁%. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p>

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Tabelle 6 (Z. 3-5)</p> <p>S. 26 unterer Abschnitt</p> <p>S. 31 Tabelle 11, Bewertung</p> <p>S. 65 Z. 19 bis S. 66</p> <p>S. 69 Z. 11ff.</p>	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>rer Lungenfunktion können Menschen lediglich eingeschränkter leben, ohne Lungenfunktion können Menschen nicht leben. Aufgrund dessen ist die Patientenrelevanz der Lungenfunktion zunächst prinzipiell direkt gegeben, derart, dass die Lungenfunktion kausal die Morbidität und Mortalität beeinflusst.</p> <p>FEV1% beschreibt den klinischen Zustand von Patienten bei Mukoviszidose.</p> <p>Messung:</p> <p>Spirometrie ist die relevante Methode, um die Lungenfunktion zu beurteilen (4). Sowohl in der klinischen Praxis als auch in klinischen Studien ist das FEV1% validierter und gebräuchlichster Parameter und Endpunkt zur Abbildung der Lungenfunktion bei Mukoviszidose (5, 6).</p> <p>Verlauf der Lungenfunktion über das Patientenalter:</p> <p>Alle zwölf verfügbaren peer-reviewed Longitudinal-Studien zu jungen Kindern mit Mukoviszidose weisen <i>within-patient</i> Abfälle ihrer Lungenfunktion nach (7). Ein belegter Nutzen früherer gegenüber späterer Diagnose der Mukoviszidose ist die verbesserte Lungenfunktion (7).</p> <p>Mit den symptomatischen Behandlungsmethoden, d.h. ohne</p>	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>CFTR-Modulatoren, beträgt der FEV1%-Abfall bei den Mukoviszidose-Patienten typischerweise jedes Jahr 1-3% (8). Die Mukoviszidose verschlechtert die Lungenfunktion unaufhaltsam, der FEV1%-Abfall verläuft konsequent mit dem Lebensalter der Patienten. 2013 hatten in den USA bereits ca. 30% der 18-jährigen Patienten mit Mukoviszidose ein FEV1% von unter 70%, und 7% hatten ein FEV1% von nur noch unter 40% (9).</p> <p>Im Gegensatz zu Patienten mit homozygoter F508del-Mutation, weisen Patienten mit einer R117H-Mutation durchschnittlich zwar einen verzögerten Phänotyp auf, sie sind jedoch ebenfalls von einem deutlich negativen Verlauf in ihrer Lungenfunktion betroffen (10).</p> <p>Assoziation der Lungenfunktion mit Überleben:</p> <p>Eine Verschlechterung des FEV1% um 10% geht mit einer zweifach erhöhten 2-Jahres-Sterblichkeit einher. Bei einem FEV1% unter 30% wurden in der Vergangenheit 2-Jahres-Mortalitätsraten von über 50% beobachtet (11), gemäß einer anderen Arbeit beträgt das mediane Überleben bei solchen Patienten 5 Jahre (12).</p> <p>Auch die Daten des deutschen Mukoviszidose-Registers zeigen, dass die Sterblichkeit mit dem FEV1% korreliert. „Von den 131 Patienten, die 1995 ein FEV1 unter 80% hatten, verstarben bis</p>	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>Ende 2012 49 Patienten (37,4%). Von den 54 Patienten, die 1995 eine FEV1 von 80% und besser hatten, verstarben bis Ende 2012 sechs Patienten (11,1%, $p < 0,01$) (siehe Abb. 8.6).“ (13).</p> <p>Mindestens 80% der Mukoviszidose-bedingten Sterbefälle resultieren direkt oder indirekt aus dem Verlust der Lungenfunktion (14).</p> <p>Gesamteinschätzung:</p> <p>Nach Einschätzung von Vertex ist das FEV1% ein lange und weit verbreiteter, sehr gut standardisierter Parameter der Lungenfunktion. Da die Lungenfunktion ein patientenrelevantes Kriterium für den Schweregrad und Verlauf der Mukoviszidose darstellt, ist das FEV1 ein patientenrelevanter Morbiditätsendpunkt und ein unmittelbar prädiktiver Marker für die Mortalität, d.h. insofern ein Surrogatendpunkt für die Mortalität mit den zuvor dargestellten Eigenschaften und Belegen. Den FEV1%-Abfall aufzuhalten oder den FEV1%-Wert zu verbessern erscheint Vertex zumindest für die Morbidität der Patienten mit Mukoviszidose als durchaus relevant.</p> <p>—</p> <p>Von Vertex vorgeschlagene Änderung:</p>	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	
<p>S. 31 Tabelle 11, Bewertung</p> <p>S. 65 Z. 26ff.</p>	<p>G-BA Nutzenbewertung</p> <p>„Allgemein wird durch die EMA die Erhebung weiterer sekundärer Endpunkte für die Untersuchung der Lungenfunktion wie z. B. FVC und/oder FEF25/75 angeregt... Zusätzlich soll FEV1 durch klinisch relevantere Endpunkte gestützt werden (Anzahl und Zeit bis zu einer Exazerbation; Anteil der Patienten mit einer reduzierten Anzahl oder Dauer bis zu einer Exazerbation; Anzahl und Dauer von Hospitalisierungen; Anzahl von i.v.-Behandlungen).“</p> <p>Vergleichbare Aussagen zur Notwendigkeit weiteren sekundären Endpunkte zusätzlich zu FEV1 an links genannten anderen Stellen im Text der Nutzenbewertung.</p> <p>—</p> <p>Vertex Anmerkung:</p>	<p>Es bestehen unterschiedliche Auffassungen zur Patientenrelevanz des FEV₁%. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p>

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>In der EMA-Leitlinie (6) steht „FVC (forced vital capacity) and/or FEV 25/75 could be also used, as secondary endpoints”, also „FVC und/oder FEV25/75 könnten ebenfalls, als sekundäre Endpunkte, verwendet werden“.</p> <p>Dies entspricht u.E. nicht einer konkreten Anregung zur Messung zusätzlicher Parameter, sondern einer Erwähnung einer Alternative bzw. möglichen Ergänzung. FVC und FEV 25/75 wurden in den Studien 108 und 110 ebenfalls erfasst und die Ergebnisse sind in den Studienberichten enthalten.</p> <p>Der zweite oben in Bezug genommene Abschnitt der EMA-Leitlinie (6) bezieht sich nicht auf Mukoviszidose-Studien allgemein, sondern speziell auf Studien konkret zu bronchopulmonalen Infekten (Kapitel 4.5 der EMA Guideline: <i>in bronchopulmonary infection claims confirmatory trials</i>). Insofern ist hier konkret die Empfehlung für weitere Endpunkte nachzuvollziehen, bezüglich der Studien 108 und 110, die keine Studien speziell zu bronchopulmonalen Infektionen sind, ist sie demnach nicht einschlägig.</p> <p>Die Empfehlung zur Verwendung der Veränderung des FEV1% als primärem Endpunkt in klinischen Studien bei Mukoviszidose steht vielmehr unabhängig von o.g. Abschnitt in Kapitel 4.4 der EMA Guideline, ohne einschränkende Empfehlung zur Verwen-</p>	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	dung weiterer Parameter. — Von Vertex vorgeschlagene Änderung: Streichen der oben zitierten Passage (S. 31; und des mit [8] zitierten Satzes S. 65) in der Nutzenbewertung und Einstufung der FEV1%-Veränderung als für die Patienten relevanter Parameter hinsichtlich Morbidität.	

Literaturverzeichnis

1. Vertex Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Protocol. Study VX11-770-109. A Phase 3, 2-Arm, Roll-Over Study to Evaluate the Long-term Safety and Pharmacodynamics of Ivacaftor Treatment in Pediatric Subjects With Cystic Fibrosis and a CFTR Gating Mutation. 16.01.2015. Version 3.0. 2015.
2. Vertex Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Protocol. Study VX12-770-112. A Phase 3, Two-Arm, Rollover Study to Evaluate the Safety of Long-Term Ivacaftor Treatment in Subjects 6 Years of Age and Older with Cystic Fibrosis and a Non-G551D CFTR Mutation. 13.02.2014. Version 4.0. 2014.
3. Moss, RB, Flume, PA, Elborn, JS, Cooke, J, Rowe, SM, McColley, SA, et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have an Arg117His-CFTR mutation: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2015;3(7):524-33.
4. Barreiro, TJ, Perillo, I. An Approach to Interpreting Spirometry. *American Family Physician*. 2004;69(5):1107-14.
5. Corey, M. Power considerations for studies of lung function in cystic fibrosis. *Proc Am Thorac Soc*. 2007;4(4):334-7.
6. European Medicines Agency (EMA). 2009. Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of cystic fibrosis; Abrufbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/12/WC500017055.pdf [Zugriff am:]
7. VanDevanter, DR, Kahle, JS, O'Sullivan, AK, Sikirica, S, Hodgkins, PS. Cystic fibrosis in young children: A review of disease manifestation, progression, and response to early treatment. *J Cyst Fibros*. 2015.
8. Liou, TG, Elkin, EP, Pasta, DJ, Jacobs, JR, Konstan, MW, Morgan, WJ, et al. Year-to-year changes in lung function in individuals with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2010;9(4):250-6.
9. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry (CFF). Annual Data Report, Bethesda, Maryland 2013 [cited 2016 Apr 04]. Available from: https://www.cff.org/2013_CFF_Patient_Registry_Annual_Data_Report.pdf.
10. Wagener, JS, Sawicki, GS, Millar, SJ, Mayer-Hamblett, N, Goss, CH, Moss, RB, et al. Rate of Lung Function Decline in Patients With Cystic Fibrosis and the R117H-CFTR Gene Mutation. 29th Annual North American Cystic Fibrosis Conference, October 8-10; Phoenix, Arizona 2015.
11. Kerem, E, Reisman, J, Corey, M, Canny, GJ, Levison, H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1992;326(18):1187-91.
12. George, PM, Banya, W, Pareek, N, Bilton, D, Cullinan, P, Hodson, ME, et al. Improved survival at low lung function in cystic fibrosis: cohort study from 1990 to 2007. *BMJ*. 2011;342:d1008.
13. Sens, B, Stern, M. Qualitätssicherung Mukoviszidose 2012. Sens B, Stern M, editors. Hannover: Zentrum für Qualität und Management im Gesundheitswesen Einrichtung der Ärztekammer Niedersachsen; 2013.
14. O'Sullivan, BP, Freedman, SD. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2009;373(9678):1891-904.

5.2 Stellungnahme: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)

Datum	24.03.2016
Stellungnahme zu	Ivacaftor / Kalydeco
Stellungnahme von	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einordnung in den Therapiekontext</u></p> <p>CFTR-Modulatoren sind die ersten ursächlichen Therapien bei Mukoviszidose. Im Gegensatz zu symptomatischen Therapieansätzen führen diese Arzneimittel dazu, dass die Patienten tatsächlich erstmals „weniger“ Mukoviszidose haben.</p> <p>CFTR-Modulatoren sind nicht nur Arzneimittel für eine insgesamt seltene Erkrankung, sondern hierbei insbesondere zu beachten ist, dass es sich um eine noch gezielter wirkende „Präzisionsmedizin“ handelt, da nur jeweils ein genau umschriebener Teil der Patienten mit Mukoviszidose damit adressiert wird.</p> <p>Das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers, durch besonders aufwändig durchzuführende Studien bei kleinen Kindern den Patientennutzen der CFTR-Modulation mit ihrem präventiven Aspekt zu optimieren, so dass es im Idealfall bei diesen Patienten im weiteren Verlauf gar nicht mehr zu fortgeschrittenen Erkrankungserscheinungen kommt, ist konsequent.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Ivacaftor nach §35a SGB V.</p>
<p><u>Stellenwert von FEV1%</u></p> <p>FEV1% gilt weithin anerkannt als Verlaufskriterium für Patienten mit Mukoviszidose sowie als zentraler, auch von Zulassungsbehörden konkret benannter Parameter für entsprechende Studien. Da es die Lungenfunktion direkt abbildet und die Lungenfunktion vom Patienten im Rahmen seines Atemerlebens unmittelbar erfahren wird, ist die Lungenfunktion bei Mukoviszidose - einer Erkrankung bei der gerade der fortschreitende Verlust an Lungenfunktion mit zunehmender Einschränkung die Morbidität und letztendlich die Mortalität bestimmt - unmittelbar patientenrelevant.</p> <p>Eine Veränderung des FEV1% sollte daher als patientenrelevanter Parameter anerkannt werden.</p>	<p>Es bestehen unterschiedliche Auffassungen zur Patientenrelevanz des FEV₁%. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

5.3 Stellungnahme: BIO Deutschland e. V.

Datum	05.04.2016
Stellungnahme zu	Ivacaftor / Kalydeco® (neues Anwendungsgebiet)
Stellungnahme von	BIO Deutschland e. V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmender: BIO Deutschland

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Mukoviszidose (Zystische Fibrose; CF) ist eine der häufigsten autosomal-rezessiv vererbten Erkrankungen der kaukasischen Bevölkerung, mit ca. 8.000 Betroffenen in Deutschland und damit als seltene Erkrankung anerkannt.</p> <p>Zugrunde liegt der Erkrankung ein genetischer Defekt im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator). Folge ist ein fehlerhafter Transport von Chlorid durch die Zellmembran, was zu einer Dehydrierung des epithelialen Flüssigkeitsfilms in wichtigen Organen führt. Der zähe Schleim, der dadurch entsteht, führt zwangsläufig zu starken Einschränkungen der Lungenfunktion.</p> <p>In der Nutzenbewertung steht eine Indikationserweiterung von Kalydeco mit dem Wirkstoff Ivacaftor vorliegend für Klasse-III-Mutation G551D sowie Klasse-III-Gating-Mutationen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R zur Anwendung bei Kindern im Alter von 2 Jahren oder älter mit weniger als 25 kg Körpergewicht (Anwendungsgebiet C) sowie für die R117H-Mutation bei Erwachsenen (Anwendungsgebiet D).</p> <p>Durch die Bestimmung der genauen Mutationen im CFTR-Gen erfolgt bei der Behandlung mit Ivacaftor eine personalisierte Therapie, die bei Betrachtung der einzelnen Mutationen der Mukoviszidose als seltenen Erkrankungen in den Subpopulationen im „Ultra Orphan“ Bereich zu verorten ist. In Europa besitzen lediglich rd. 4% aller Mukoviszidose-Patienten eine sogenannte „Gating Mutation“. Die sogenannte „R117H-Mutation“ tritt in Deutschland nur bei rd. 0,5% der Mukoviszidose-Patienten auf.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Ivacaftor nach §35a SGB V.</p>

Stellungnehmender: BIO Deutschland

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In beiden Anwendungsgebieten (B und C) wurde durch die vorgelegten Studien nachgewiesen, dass Ivacaftor zu einer Verbesserung bei der Behandlung führt. Hervorzuheben ist, dass insbesondere bei der Studie mit Kindern im Alter von 2 Jahren oder älter mit weniger als 25 kg positive Effekte gezeigt wurden. Studien mit Kleinkindern bedingen immer ein besonderes Studiendesign. Vor dem Hintergrund, dass Mukoviszidose eine seltene Erkrankung darstellt, besteht in diesem Bereich eine besondere Schwierigkeit Studien mit geeigneter Anzahl an Patienten durchzuführen. Die Wirksamkeit von Ivacaftor für die im Anwendungsgebiet C benannten Mutationen wurde bereits im Rahmen der früheren Zulassung (Anwendungsgebiet A und B – Kinder ab 6 Jahre) nachgewiesen.</p>	<p>In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse für die Patientengruppe der Kinder ab 2 bis einschließlich 5 Jahren kommt der G-BA ausgehend von der Zulassung und den in der vorgenannten Studie beobachteten erwünschten und unerwünschten Wirkungen, sowie unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen, der mündlichen Anhörung als auch unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung, zu folgender Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens: ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datenlage dies zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zulässt.</p>
<p><u>Veränderung der Lungenfunktion (FEV1%) als wichtiger Parameter</u></p> <p>Die Lungenbeteiligung bei Mukoviszidose ist für den Verlauf und die Prognose der Erkrankung entscheidend, denn kardio-pulmonale Erkrankungen stellen die häufigste Todesursache im Krankheitsverlauf. Eine Einschränkung der Lungenfunktion geht mit der Erkrankung zwangsläufig einher.</p> <p>Für die Feststellung der Lungenfunktionalität stellt das forcierte Einsekundenvolumen FEV1% (engl.: Forced Expiratory Volume in 1 second) einen dynamischen, zeitabhängigen Messparameter in der Lungenfunktionsdiagnostik. FEV1% eignet sich somit als wichtiger Parameter zur Bestimmung des Lungenfunktionsumfanges bei Mukoviszidose, der auch von Zulassungsbehörden in der Vergangenheit für Studien benannt wurde.</p>	<p>Es bestehen unterschiedliche Auffassungen zur Patientenrelevanz des FEV1%. Die Gesamt-aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p>

Stellungnehmender: BIO Deutschland

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Deshalb muss FEV1% als verlaufs begleitender Parameter als unmittelbar patientenrelevant anerkannt werden.	
<p><u>Verringerung von pulmonalen Exazerbationen als wichtiger Parameter</u></p> <p>Aufgrund des bei Mukosviszidose bestehenden Defekts am CTFR und dessen Folgen, lässt sich ein multimorbides Krankheitsbild beschreiben, das gerade in den schweren Verlaufsformen tödlich ist. Überall dort, wo in den Organen exokrine Drüsen vorhanden sind, treten Störungen auf, die auf den mit dem CTFR einhergehenden gestörten Chloridtransport zurückzuführen sind.</p> <p>Deshalb sind insbesondere pulmonale Exazerbationen häufig. Sie führen zur Entgleisung der lokalen infektiösen und inflammatorischen Prozesse und stellen einen anerkannten Faktor der Morbidität dar, deren Verringerung als patientenrelevant anerkannt werden muss. BIO Deutschland begrüßt ausdrücklich diese Anerkennung.</p>	Pulmonale Exazerbationen, vor allem diejenigen, die zu einer Krankenhauseinweisung oder einer i.v.-Antibiotikagabe führen, stellen einen klinisch relevanten Endpunkt dar und sind als patientenrelevant anzusehen

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

5.4 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	04.04.2016
Stellungnahme zu	Ivacaftor (Kalydeco®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch / Dr. Sebastian Werner

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15.03.2016 die Nutzenbewertung für Ivacaftor (Kalydeco®) von Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited veröffentlicht. Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt.</p> <p>Die Nutzenbewertung von Ivacaftor bezieht sich auf ein neues Anwendungsgebiet. Hierzu zählt (1) die Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose (Mukoviszidose) ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt sowie (2) Behandlung von Kindern mit zystischer Fibrose ab zwei Jahren mit einem Körpergewicht von weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R.</p> <p>Die Nutzenbewertung wurde auf Basis von zwei Studien durchgeführt: eine randomisiert-kontrollierte Studie (Studie VX11-770-110) zu Patienten mit einer R117H-Mutation sowie eine einarmige Studie (Studie VX11-770-108) zu Patienten zwischen zwei und fünf Jahren. In einer zusammenfassenden Darstellung der Ergebnisse sieht der G-BA statistisch signifikant positive Effekte im Morbiditätsendpunkt „Veränderung des BMI“ und bei gesundheitsbezogener Lebensqualität (nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R).</p>	
<p>Nutzenbewertung ist unzureichend, um die Besonderheiten und Limitierungen der Durchführung von pädiatrischen klinischen Studien angemessen zu berücksichtigen</p> <p>Nach Auffassung des vfa ist die vorliegende Nutzenbewertung des G-</p>	<p>Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>1) Kinder ab 2 bis einschließlich 5 Jahren mit einer Gating-Mutation (Klasse III) im CFTR-Gen</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>BA unzureichend, um die Besonderheiten und Limitierungen der Durchführung von pädiatrischen klinischen Studien angemessen zu berücksichtigen. Für die Teilpopulation (2) „Kleinkindern mit CF ab 2 Jahren mit einem Körpergewicht von weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R“ stellt der G-BA lediglich fest, dass aufgrund des fehlenden Vergleichsarms von einer hohen Ergebnisunsicherheit auszugehen ist. Anschließend werden die Ergebnisse der Studie 108 in gleicher Weise interpretiert, ohne die Zielsetzung dieser sowie die Rahmenbedingungen Studie adäquat zu berücksichtigen. In diesem Zusammenhang ist insb. auf die Feststellung der Zulassungsbehörde (EMA) im EPAR zu verweisen. Darin heißt es:</p> <p><i>„Acceptance of this study design is made on the basis that extrapolation of efficacy from older children and adults to the younger children enrolled in study 108 may be feasible as efficacy has been proven in older age groups of patients with CF carrying G551D and several other gating mutations of the CFTR gene. The ICH guideline E11 (Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population) states that when a medicinal product is to be used in younger paediatric patients for the same indication as that studied in older paediatric patients, the disease process is similar, and the outcome of therapy is likely to be comparable, extrapolation of efficacy from older to younger paediatric patients may be possible. In such cases, pharmacokinetic studies in the relevant age groups of paediatric patients likely to receive the medicinal product, together with safety studies, may be sufficient to provide adequate information for paediatric use.“</i></p> <p>Aufgrund der Schwere der Erkrankung, der besonderen Patientenpopulation sowie unter Berücksichtigung der Anforderungen an die Durch-</p>	<p>Zusammenfassend wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Ivacaftor für Kinder mit CF ab 2 bis einschließlich 5 Jahren wie folgt bewertet:</p> <p>Es liegt ein Zusatznutzen vor; dieser ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datenlage dies zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zulässt.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
führung von pädiatrischen klinischen Studien bleibt es daher nicht nachvollziehbar, warum der G-BA der Einschätzung der Zulassungsbehörde zur Zulässigkeit der Extrapolation der Studiendaten zu älteren Patientengruppen nicht folgt bzw. diese Extrapolation gar nicht kommentiert.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): **des Gemeinsamen Bundesausschusses**

Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 25. April 2016
von 14.53 Uhr bis 16.33 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Vertex Pharmaceuticals GmbH:**

Herr Dr. Dr. Banik
Herr Dr. Peceny
Herr Francot
Herr Dr. Warger

Angemeldete Teilnehmer für **BIO Deutschland e. V.:**

Herr von Poblitzki
Herr Kahnert

Angemeldeter Teilnehmer für **CF-Ambulanzleitung, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Tübingen:**

Herr Dr. Riethmüller

Angemeldete Teilnehmer für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Herr Dr. Wilken
Herr Zöllner

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch (nicht anwesend)
Herr Dr. Werner

(Der Wechsel bei der Sitzordnung einiger Teilnehmer wird vorgenommen)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Vielleicht können Sie sofort auf die eingangs gestellte Frage eingehen, wieso es da keine direkt vergleichende Studie gibt. Die Ergebnisse basieren auf einer einarmigen Studie. Es wird möglicherweise mit den Limitationen für Kinderstudien zu tun haben. Das ist eine Frage, die ich eben eingangs schon angesprochen hatte, wobei wir das eben schon hinreichend diskutiert haben: FEV1 als patientenrelevanter Endpunkt ist, glaube ich, durch. Daher das sind die Fragestellungen, die uns hier interessieren. Bitte schön.

Herr Francot (Vertex Pharmaceuticals): Vielen Dank, Professor Hecken. – Wenn wir über das Kalydeco reden und wie es in der Regel mit der Entwicklung von Medikamenten geht, so kann man sagen: Man fängt erst bei einer bestimmten Patientengruppe an, besonders bei älteren Patienten. Wenn es dann ausreichend Daten und Erfahrungen zur Wirksamkeit und zur Sicherheit gibt, entwickelt man so ein Präparat weiter für kleinere bzw. jüngere Patienten – auch tatsächlich für kleinere Patienten. Es passt eigentlich auch ein bisschen in den Beschluss, den der G-BA letztes Jahr gefasst hat zum Thema „Neugeborenencreening für Mukoviszidosen“, das ab April dieses Jahres flächendeckend in Deutschland eingeführt wird und in dem der G-BA eigentlich anerkannt hat, wie wichtig es ist, dass eine Erkrankung frühzeitig diagnostiziert wird und dass natürlich auch Zusammenhänge mit einer frühzeitigen Intervention in so einer ernsthaften Erkrankung wie Mukoviszidose – –

Bei Kalydeco sind wir an so einem Punkt, wo wir die Zulassung von der EMA für Patienten im Alter von zwei bis fünf Jahren erhalten haben, sprich: Kalydeco ist jetzt zugelassen für Patienten ab zwei Jahren und älter. Wir sehen auch bei diesen Patienten – da reden wir natürlich über ganz junge Kinder und über Kinder, die wieder in die Schule gehen können und die unbesorgter zu Kindern bzw. zu Jugendlichen heranwachsen können. Das ist natürlich bei einer frühzeitigen Intervention von so einem Präparat wie Kalydeco ganz, ganz wichtig. Mit dieser frühzeitigen Intervention vermeidet man bzw. kann man vorbeugen, dass ein Langzeitschaden des Lungengewebes entsteht.

Bei der zweiten Indikationserweiterung, der R117H-Mutation, ist das anders. Das ist zugelassen für Patienten im Alter von 18 Jahren und älter. Bei Patienten dieser R117H-Mutation belegen die Studiendaten, dass diese Patienten nach Behandlung eine verbesserte Lungenfunktion haben und damit auch von einer verbesserten Lebensqualität profitieren.

Zur Zusammenfassung der klinischen Daten für diese beide Indikationserweiterungen möchte ich – Herr Professor Hecken, Ihr Einverständnis vorausgesetzt – das Wort an Herrn Dr. Warger übergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Herr Dr. Warger (Vertex Pharmaceuticals): Ich möchte zusammenfassen: Wir haben zwei Indikationserweiterungen von Ivacaftor erhalten. Wir haben dazu zwei Dossiers eingereicht. Das wurde in *eine* Nutzenbewertung zusammengefasst und ist jetzt *ein* Verfahren. Ivacaftor wurde im Jahr 2012 zugelassen für Patienten ab sechs Jahren mit Gatingmutationen. Das betrifft hauptsächlich die Mutation G551D und acht weitere Mutationen. In Deutschland kommen für die Therapie aktuell ein bisschen weniger als 200 Patienten infrage.

Was ist jetzt neu? Neu ist die Zulassung für Kleinkinder ab zwei Jahren – ein Kleinkind ist zwei bis fünf Jahre alt, so auch die Studie – mit den gleichen neuen Gatingmutationen. Es ist davon auszugehen dass wir den gleichen Zusatznutzen bei den Kleinkindern sehen wie bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen. Das betrifft in Deutschland unserer Schätzung nach 16 Patienten. Diese Studien sind schwierig zu machen, weil die Patientenpopulation sehr selten ist. Wir haben deswegen eine nichtvergleichende Studie gemacht. Ich habe Ihre Frage aufgeschrieben, Herr Hecken, und komme gleich darauf zu sprechen.

Was für einen Nutzen haben wir in dieser einarmigen Studie gesehen? Zunächst ist es wichtig, zu sagen, dass alle Patienten außer einem gemessen an den Leitenzym für die Pankreasinsuffizienz auch eine schwere Bauchspeicheldrüseninsuffizienz hatten. Das ist für diese Mukoviszidosepatienten typisch. Bereits ca. 85 Prozent haben Bauchspeicheldrüseninsuffizienz ab zwei Monaten. In unserer Studie waren es knapp über 90 Prozent.

Was wir gesehen haben, war ein als signifikanter Anstieg im Vor-/Nachvergleich, also zur Baseline, zur Woche 24 bei den Kleinkindern in der fäkalen Elastase. Das wurde weltweit zum ersten Mal gezeigt. Das heißt: Wir machen mit der Ivacaftorthherapie die Idee möglich, dass es ein Zeitfenster mit einer Chance zur Pankreasrestauration gibt.

Zweiter Punkt. Damit assoziiert sind die Mangelernährung und der schlechte Ernährungsstatus der Kleinkinder. Wir messen es beispielsweise anhand vom Body-Mass-Index, BMI. Die Malnutrition ist Prädiktor für eine schlechte Lungenfunktion. Wenn Sie beispielsweise die Malnutrition bei Kindern ab drei Jahren signifikant verbessern, geht es denen im Alter von sechs Jahren hinsichtlich der Lungenfunktion auch besser. Das heißt: Mit der Zulassung ist eine noch frühere Intervention bei diesen Kindern mit Mukoviszidose zur Vermeidung und Verringerung der Krankheitsprogression und der strukturellen Schäden möglich.

Die zweite Indikationserweiterung ist etwas ganz anderes. Sie betrifft die R117H-Mutation, keine Gatingmutation. Das ist eine sogenannte Residual-Function-Mutation. Sie bringt noch eine gewisse Restfunktion bzw. Restaktivität. Hauptunterschied zu den Kindern, über die ich gesprochen habe, ist: Diese Patienten sind in der überwiegenden Mehrzahl bauchspeicheldrüsen-suffizient. Das heißt in der Praxis: Sie haben eher kein Untergewicht. Die Erkrankung hat einen verzögerten Verlauf. Es gibt Daten, die zeigen, dass der Verlauf die analoge Dynamik mit progressiver Verschlechterung entwickelt ab einem Patientenalter von 18 Jahren. Das heißt: Es ist um ungefähr eine Dekade verschoben. Das heißt aber nicht, dass es den Patienten dann besser geht. Sie sterben nicht mit 40 Jahren oder knapp unter 40 Jahren, sondern im Mittel mit 50 Jahren. In Deutschland haben wir unserer Einschätzung nach 44 Patienten mit R117H-Mutation, die volljährig sind. Das heißt: Es ist eine sehr seltene Mutation. Weniger als 1 Prozent aller Mukoviszidosepatienten, was auch eine seltene Erkrankung ist, kommen dafür überhaupt nur infrage.

Die Studie, die wir eingereicht haben, hat eine hohe Evidenz und ist eine randomisierte placebokontrollierte Doppelblindstudie. Was ist der Nutzen für die Patienten? Wir können einen beträchtlichen Zusatznutzen hinsichtlich der Lungenfunktionsverbesserung und einen beträchtlichen Zusatznutzen hinsichtlich der Lebensqualität belegen. Über die Lebensqualität haben wir vorhin schon ein bisschen diskutiert. Die Bereiche oder Domänen sind voneinander unabhängig. Wir haben einen beträchtlichen Zusatznutzen belegt für die respiratorische Domäne, also alles, was mit Atmung zu tun hat, und dann auch in konkret anderen, lebensqualitätsdefinierenden Bereichen. Die sind alle für sich unabhängig. Das betrifft körperliches Wohlbefinden, Vitalität, Gefühlslage, soziale Einschränkungen und Essstörungen.

Zu guter Letzt – das haben wir in der Stellungnahme nicht eingereicht; das betrifft die R117H-Mutation – war in Europa die Zulassung im Vergleich zu den USA um ein Jahr verzögert. Es gibt jetzt bereits Real-Life-Daten bei über 60 Patienten in den USA. Sie wurden in einer mündlichen Präsentation publiziert. Sie bestätigen den Effekt, den wir in der an R117H-Mutationsstudie eben auch sehen, vollumfänglich. Das ist die GOAL-e2-Studie. – Vielen Dank. Ich freue mich im Weiteren auf die gemeinsame Diskussion und Ihre Fragen.

Ich würde jetzt gern auf Herrn Professor Heckens Frage eingehen, warum wir eine einarmige Studie gewählt haben. Die Frage hat die Zulassungsbehörden auch beschäftigt, und es war mit den Zulassungsbehörden auch so abgesprochen. Hauptkriterium ist die Machbarkeit einer Studie. Wir haben bei der Studie 10 Prozent der überhaupt verfügbaren Population eingeschlossen. Das ist für jemanden, der Studien durchführt, ein sehr, sehr hoher Wert, den Vertex durchgängig erreicht. Mit Kleinkindern Studien durchzuführen – nicht viele Zentren nehmen daran teil; Eltern wollen das teilweise nicht –, ist einfach sehr schwer.

Zweiter Punkt. Es gibt Leitlinien, etwa die ICH-Guideline E11. Sie besagt – – Auf die wurde sich dann auch berufen; zum Beispiel kann man das im EPAR nachlesen. Wenn die Wirksamkeit für ältere Patienten bereits eindeutig belegt worden ist, reicht es, für Kinder noch die Sicherheit zu zeigen und dann bei der Wirksamkeit das darzulegen, was eben zu machen ist. Das haben wir hinsichtlich der fäkalen Elastase und des BMI auch getan. Es gab überhaupt keine Sicherheitsbedenken. Alles, was wir über die Substanz wissen, wurde voll bestätigt.

Vielleicht doch zu den 10 Prozent einige Worte: 10 Prozent einer verfügbaren Studienpopulation – das würde bedeuten, wenn wir jetzt über COPD sprächen, dass wir eine Studie mit 2 Millionen Patienten hätten. Rein theoretisch wäre es möglich gewesen, vielleicht etwas Placebokontrolliertes zu machen. Das hätte die Zulassung um ein halbes Jahr verzögert. Das wäre nicht im Sinne der Eltern und Patienten gewesen. Es gibt auch sogenannte Carry-over-Effekte von Placebo, die dann in den Verum-Arm übergehen, sodass man sich manchmal auch nicht ganz sicher ist, ob es jetzt von dem Vorherigen kommt oder von dem Verum.

Insgesamt waren die Daten ausreichend. Und ist natürlich klar, dass es schwierig ist, zu quantifizieren. Ein Vorher-Nachher-Vergleich ist möglich. Die Sachen, die wir angeschaut haben, waren alle positiv. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Wir wissen hier auch um die Limitationen, die an Kinderstudien generell zu stellen sind; das ist ganz klar. Wir hatten auch schon ein anderes Bewertungsverfahren, in dem in bestimmten lebensbedrohlichen Situationen die Fragestellung war: Kann man die Kinder überhaupt in einen Vergleichsarm randomisieren, oder ist das irgendwann mit den Grenzen der Ethik nicht mehr vereinbar?

Für mich ist noch von Interesse: Sie sprachen von einer Möglichkeit oder von einem Zeitfenster, das man jetzt hat, wenn man sehr früh mit der Therapie bei den kleinen Kindern beginnt, in dem auch noch die Chance der Pankreasrecreation bestünde. Das wäre für mich auch ein Gesichtspunkt – da müssten wir die Kliniker fragen –, bei dem ich sage: Wenn die jetzt hier einen Placeboarm oder was auch immer gemacht hätten und wenn es damit dieses Zeitfenster, wenn es denn tatsächlich besteht, verschlossen hätte, wäre das eine Betrachtungsweise, die man jenseits der allgemeinethischen Komponente als sachlich gewichtiges Momentum in die Bewertung einbeziehen könnte. Das wären für mich wirklich spannende Fragen: Gibt es dieses Zeitfenster? Wann ist das gegeben? Wie lange ist das? Welche Schlussfolgerungen muss man möglicherweise daraus ziehen? – Herr Dr. Riethmüller, bitte.

Herr Dr. Riethmüller (Universitätsklinikum Tübingen): Gibt es dieses Zeitfenster? – Da würde ich sagen: ja. Wie lang ist dieses Zeitfenster? – Keine Ahnung. Wir reden hier von drei bis vier Patienten pro Zentrum. Es ist extrem schwierig, da Daten zu sammeln.

Aber nur ein Beispiel aus der aus der letzten Vergangenheit: Ich habe einen zwölfjährigen Jungen mit tatsächlich ebendieser G551D-Mutation vom auswärtigen Zentrum überwiesen bekommen. Der Junge hatte leider schon eine fixierte Leberzirrhose. Das heißt: Hätte ich ihn entsprechend früher therapiert, bin ich fast davon überzeugt, dass die Leberzirrhose entweder nicht so eine Ausbildung gehabt hätte und/oder das dem Patienten deutlich mehr Zeit nach hinten heraus, was eine potenzielle Lebertransplantation angeht, beschert hätte. Aber wie gesagt: Daten zu eruieren in dem Fall ist natürlich extrem schwierig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Warger.

Herr Dr. Warger (Vertex Pharmaceuticals): Ich wollte noch erwähnen, dass wir jetzt gerade eine Studie mit Babys, also mit Null- und Einjährigen mit Mukoviszidose und eben auch mit diesen Gatingmutationen begonnen haben. Wir sind zuversichtlich und stehen hinter der Substanz, dass wir für diese Babys und auch für die Eltern Erleichterungen von dem Schicksal möglich machen können – nicht zu 100 Prozent, aber alles, was möglich ist.

Auch da zeichnen sich diese 10 Prozent wieder ab. Das hat jetzt gerade angefangen in den USA. Beispielsweise haben wir versucht, 89 von den besten Zentren, die man eben auch gut kennt, an der Studie zu beteiligen. Wir konnten nur elf dafür gewinnen. Das ist an der Grenze der Machbarkeit. Wir sind zuversichtlich, dass wir das auch für die Babys so hinbekommen. Die Studie hat wieder ein analoges Design; sie ist wieder einarmig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe zugehört, nur damit Sie nicht meinen, das wäre unserer Aufmerksamkeit entgangen: Ich habe gerade Herrn Müller gesagt: Das war die Frage, die ich mir gestellt habe, als wir vor einem Dreivierteljahr hier das flächendeckende Screening bei Neugeborenen auf Mukoviszidose beschlossen haben. Ich habe gesagt: Was fangen wir dann mit dem Wissen an, außer dass wir dann eben sagen können bzw. sagen müssen: Wir jetzt für einen bestimmten Zeitraum von einem Jahr bis drei, vier oder fünf Jahren eigentlich keine adäquate Therapieoption. Das war der Punkt, über den wir gerade gesprochen hatte. – Bitte schön.

Herr Dr. Warger (Vertex Pharmaceuticals): Noch ein kleiner Nachtrag – ich wollte das nicht so offensichtlich sagen –: Aber diesen frühen Interventionen hat der G-BA eben auch mit der Beschlussfassung letztes Jahr den Boden geebnet. Wir freuen uns, dass wir dann eben auch eine passende Option, auch wenn es nur für einen geringen Anteil der Patienten ist, möglich machen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ob das eine passende Option ist, beurteilen wir zu gegebener Zeit. Insofern brauchen wir jetzt nicht in die Zukunft zu blicken. Das betrifft in der Tat auch nur ganz wenige. Aber das ist schon okay. – Frau Olberg als Erste, bitte schön.

Frau Olberg: Ich möchte Sie gern zu Ihrer Kinderstudie befragen. Sie hatten eben die fäkale Elastase sozusagen als Endpunkt erwähnt, bei dem Sie vor allem einen Effekt gesehen haben. In dem Zusammenhang würde ich gerne wissen: Haben Sie noch andere Endpunkte in dieser Studie, bei denen Sie sagen, dass das Arzneimittel hier einen besonderen Stellenwert hat? Ich spiele auf FEV1 an, auch hier: Lungenfunktion, Spirometrie; das haben Sie auch

erhoben. Jetzt sprechen wir natürlich von Kindern im Alter zwischen zwei und fünf Jahren. Wie wir eben schon gehört haben, ist eine valide Messung erst ab fünf oder sechs Jahren möglich. Können Sie etwa zum Stellenwert der Spirometrie bzw. dem Endpunkt Ihrer Studie noch einmal Stellung nehmen?

Herr Dr. Warger (Vertex Pharmaceuticals): Zwei Fragekomplexe: Der eine betrifft das, was wir noch vorweisen können. Das ist eben die positive Beeinflussung des Body-Mass-Index: signifikant vorher/nachher, patientenrelevanter Endpunkt.

Zur zweiten Frage: Die Messung der FEV1 bei Kleinkindern ist nicht geeignet als Endpunkt in klinischen Studien, weil die Spirometrie, mit der die Lungenfunktion gemessen wird, auf Kooperation beruht. Es ist eben nicht validiert, das durchzuführen. Abgesehen davon wurden weder die Eltern bzw. Kinder noch die Zentren überhaupt darauf trainiert. Wir haben das explorativ erhoben. Ein paar Kinder haben dann eben mitgemacht. Die Resultate sind aber leider nicht aussagekräftig. Das war von vornherein nicht vorgesehen. Das haben wir auch nicht anders erwartet. Es ist es bei den Kleinkindern so, dass man hinsichtlich dieser Art von Messung der Lungenfunktion nichts Valides erheben kann, was aber nicht heißt, dass sie an der Lunge noch keine strukturellen Schäden haben. Wir haben nur kein validiertes Instrument im Moment zur Hand, das in klinischen Studien zu erheben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann Frau Dembski von der Patientenvertretung.

Frau Dembski: Ich möchte noch einmal auf das Thema „einarmige Studien“ eingehen und betonen, dass wir als Patientenvertretung natürlich ein Interesse daran haben, Therapie-maßnahmen zu finden, die ganz früh im Leben des Betroffenen einsetzen, und dass wir dann auch begrüßen unter diesen besonderen Umständen, vor allem wenn die Sicherheit bereits nachgewiesen ist, auch für sehr seltene Patientengruppen einarmige Studien durchzuführen – aufgrund des Mangels an Alternativen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dieser Hinweis wird vom pharmazeutischen Unternehmer wahrscheinlich bestätigt werden.

(Herr Francot (Vertex Pharmaceuticals) nickt)

Herr Kulig, bitte.

Herr Kulig: Zum einen haben Sie schon bezüglich der Validität der Spirometriedaten eine Antwort gegeben, wo ich, ehrlich gesagt, ein bisschen erleichtert bin aufgrund meiner Erfahrung mit Kindern früher, denn bei Allergie und Asthma ist das kaum zu machen. Man sieht auch sehr wenige Daten in der Studie bei Ihnen. Aber es war als Surrogat für Mortalität postuliert. Deswegen war es uns doch wichtig, das richtigzustellen und rückzufragen.

Zweiter Punkt. Eine Frage noch: Ist es vorstellbar, dass ein gewisser Auswahlprozess stattgefunden haben könnte auch bei dieser Kleinkinderstudie? Denn es gab zuerst einen Part A in der Studie, wo Kinder untersucht wurden, wenn auch zugegebenermaßen kurz. Aber könnten Kinder da nicht in den Part B aufgenommen worden sein, die vielleicht schon Nebenwirkungen oder vielleicht nicht so günstige Pharmakokinetikdaten hatten, sodass da eine gewisse Vorauswahl stattgefunden hat?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Warger, bitte.

Herr Dr. Warger (Vertex Pharmaceuticals): Sie sprechen den Teil B an. Vorher gab es einen Teil A. Er wurde mit neun Patienten durchgeführt, um die Dosierung, die wir gewählt haben – sie ist gewichtsabhängig –, zu verifizieren. Es wurde dann gefunden, dass genau richtig war, was wir gemacht haben. Von den neun Patienten sind acht Patienten in den Teil B übergegangen. Der neunte Patient hat das Lebensalter Jahr 6 gekreuzt, und es stand ihm dann frei: Er hätte weiter an der Studie teilnehmen dürfen, hat sich aber freiwillig dazu entschieden, weiter Verschreibungsware, Kalydeco, zu erhalten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Also keine Selektion, okay. – Herr Eyding bitte.

Herr Eyding: Ich habe noch ein paar Fragen zu der R117H-Mutation, der randomisierten Studie 110. Zum einen ist die Studie nach 70 Patienten abgebrochen worden. Meine Frage ist: Warum ist sie abgebrochen worden?

Dann sind in die Studie auch nichterwachsene Patienten aufgenommen worden. Da stellt sich die Frage –– Nein, ich muss anders herum fragen. Ab dem Zeitpunkt des Abbruchs, sind, glaube ich, acht Patienten gar nicht mehr zu Ende behandelt worden in der Studie. Ich weiß nicht, was mit ihnen passiert ist. Jedenfalls sind sie aus der Studie herausgeflogen. Ich frage mich, warum Sie die nicht zu Ende geführt haben in der Studie, wie es im Protokoll vorgesehen war.

Dann geht nur für die Gesamtstudie hervor, dass sich diese acht Patienten auf vier „lvacaftor“ und vier „Placebo“ verteilen, aber unklar ist, wie das eigentlich in der Subgruppe der erwachsenen Patienten ist. Wie viele von denen sind eigentlich in der Subgruppe der erwachsenen Patienten? Wie verteilen sie sich auf die Arme? Wie lange haben die eigentlich keine Therapie mehr bekommen? Was ist mit denen eigentlich passiert am Ende der Studie? – Das wären die Fragen zu dem Abbruch.

Mein zweiter Fragenkomplex bezieht sich wieder auf mein Lieblingsthema „hypertone Natriumchloridinhalaion“. Das ist in der Studie erst in einem Amendment eingeführt worden als Möglichkeit der Begleitbehandlung. Es ist aber unklar, wie viele Patienten eigentlich davon profitiert haben. Also: Ab welchem Patienten, ab welcher Randomisierungsnummer sozusagen, ist es so gewesen, dass alle Patienten von Anfang an eine Therapie bekommen konnten? Sind das sehr viele? Ist das erst relativ spät passiert, sodass eigentlich nur sehr wenige Patienten einen kompletten Kurs bekommen konnten? Das ist noch unklar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Warger wieder, bitte.

Herr Dr. Warger (Vertex Pharmaceuticals): Erste Frage: warum abgebrochen? Die Patientenklintel ist sehr selten. Die vordefinierte Patientenzeit, die hätte eingeschlossen werden sollen, war 40 bis 80. Das heißt, sie war schwierig zu powern, weil man nicht wusste, mit wie viel Lungenfunktionsverbesserung genau zu rechnen ist, aber die Machbarkeit von der Studie überhaupt hat mit hineingespielt.

Die Rekrutierung lief langsam und hat sich erschöpft. Sie ging dann über ein halbes Jahr fort, und es ist nicht so viel mehr passiert. Insgesamt sind in den USA drei Viertel der Patienten, in Europa ist ein Viertel in UK rekrutiert worden. Die Entscheidung –– Ich fange anders an: Es gab keine Sicherheitsbedenken, warum die Rekrutierung gestoppt wurde. Das haben Sie auch richtig gesagt: Nicht nur die Rekrutierung wurde gestoppt, sondern diese Studie, weil alle Patienten dann in die Langzeitstudie 112 überführt worden sind.

Es war Vertex wichtig, sicherzustellen, dass alle Patienten, die sich im Screening befinden, eben auch Woche zwei durchlaufen können, um sich für diese Langzeitstudie zu qualifizieren. Das heißt: Es wurde dann von daher niemand ausgeschlossen. Der Beschluss wurde gefasst, als 69 Patienten in der Studie waren, also am oberen Ende der 40-bis-80-Range. Acht Patienten fallen in dieses Fenster. Das hatten sie schon gesagt; das stimmt. Es sind vier Placebo-Patienten und vier Ivacaftor-Patienten zu unterschiedlichen Zeitpunkten zwischen Woche zwei und Woche 24.

Dazu zwei Punkte: 94 Prozent aller Daten waren mit den Patienten verfügbar, etwa hinsichtlich der Lungenfunktion, also sehr viele. Wir haben Sensitivitätsanalysen durchgeführt, die zeigen, dass es keinen Einfluss hat, die Patienten in der Studie zu haben oder nicht.

Die Frage nach der hypertonen Kochsalzlösung habe ich noch, aber die können wir zum Schluss machen. Sie hatten dann noch eine, glaube ich.

Herr Eyding: Wir haben ja nur Erwachsenen-Subgruppen in der Studie. Sind das vier versus vier? Wie verteilt sich das bei den Erwachsenen von den Patienten, die nur diese kurze Zeit in der Studie waren? Ich frage deswegen so gründlich nach, weil wir eine sehr kleine Studie haben. Da machen einzelne Patienten durchaus etwas aus. Da will man ein bisschen ein Gefühl bekommen, was da eigentlich in der Studie wirklich abgebildet ist. Ich weiß nicht, ob Sie die Frage aus dem Stand beantworten können. Es kann sein. Das ist jetzt natürlich relativ detailliert, aber es wäre interessant zu wissen, dass das jetzt nicht irgendwie – keine Ahnung – aus den vier zu eins sind sozusagen in der Erwachsenen-Subgruppe. Denn dann würde sich die ganze Konstellation bei 24 versus 26 Patienten etwas anders darstellen.

Herr Dr. Warger (Vertex Pharmaceuticals): In der Erwachsenenpopulation, 18 Jahre und älter, war die überwiegende Mehrzahl der Patienten. Ich weiß es nicht hundertprozentig, aber ich glaube oder bin davon überzeugt, dass es in jedem Arm drei der vier waren, also auch da: die überwiegende Mehrzahl der Patienten. Ist die Frage beantwortet? Können wir zur Kochsalzlösung übergehen?

Herr Eyding: Eine ganz kurze Nachfrage dazu: Alle Patienten sind wahrscheinlich per MMRM in die Endauswertung eingegangen?

Herr Dr. Warger (Vertex Pharmaceuticals): Ja.

Herr Eyding: Das ist also für alle Patienten gleich gemacht worden?

Herr Dr. Warger (Vertex Pharmaceuticals): Ja.

Herr Eyding: Dann Kochsalz.

Herr Dr. Warger (Vertex Pharmaceuticals): Ja. Diese Studie war der Wendepunkt von „Kochsalz: nein“ zu „Kochsalz: ja“. Das wurde in dieser Studie umgestellt. Grund war tatsächlich die langsame Rekrutierung. Die FDA hat verboten, Kochsalzgebrauch zuzulassen, weil es in den USA nicht zugelassen ist. In Europa ist es übrigens auch nicht zugelassen. Aber der europäischen Zulassungsbehörde versus – Bei vielen Ärzten gehört es zum Standard-of-Care. Die sagten: Eigentlich müsste es mit hinein, obwohl es nicht zugelassen ist.

Im vierten Amendment des Studienprotokolls kann man das auch nachlesen; das ist ganz am Ende der Studie: Mitte Juni 2013, als es dann erlaubt worden ist, um hauptsächlich in Europa noch ein paar Patienten bei dieser sich erschöpfenden Rekrutierung der Studie zu gewinnen. Ich weiß nicht genau, wie viele Patienten es sind. Definitiv wissen wir, dass es weniger als 15 Prozent sind. Ich kann mir selbst anhand vom Zeitfenster von Mitte Juni, wo es dann erlaubt worden ist, bis zum Stopp der Studie im Oktober – Terminierung –, weil ich weiß, wann die Patienten tatsächlich aufgehört haben, zu einer Patientenzahl verhelfen. Wenn ich das mache, sehe ich: Dann müssen es sehr wenige gewesen sein, also zwei bis fünf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frage beantwortet. – Weitere Fragen? – Frau Olberg, Sie hatten sich noch gemeldet.

Frau Olberg: Herr Eyding hatte alle Fragen bereits gestellt, aber hier noch eine Nachfrage: Sie gehen nicht davon aus, dass Ihre Änderungen im Studienbericht oder Studienprotokoll dann zu Effekten geführt haben? Sie haben sich nicht noch einmal nachträglich die Patienten, wenn es auch nur wenige sind, angeschaut? Im vorherigen Themenkomplex hatten wir auch die Frage zur Effektmodifikation, die Subgruppe. Das haben Sie jetzt nicht getan und sich noch einmal die Patienten angeschaut, etwa im Vergleich?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Banik.

Herr Dr. Dr. Banik (Vertex Pharma): Wie Herr Eyding schon, ohne dass wir es überhaupt beantwortet haben, vorausgesetzt und beantwortet hat, sind alle Daten von den Patienten, solange sie in der Studie waren, in die Modelle für die Auswertung der Daten eingegangen, in diese Mixed-Model-Repeated-Measures-Analyse. Das heißt: Da ist nichts verloren gegangen. Nachdem sie nicht mehr in der Studie waren, konnten selbstverständlich ihre Daten nicht mehr in die Studie Eingang finden, weil es dann auch keine kontrollierte Studie mehr war. Sie sind dann in diese Verlängerungsstudie, wie es Herr Warger erwähnt hat, überführt worden. Deshalb liegen dann die Daten außerhalb der Studie nicht mehr vor. Insofern kann man per se jetzt da nicht nach irgendwelchen weiteren Selektionseffekten oder nach dem, was Sie meinten, suchen. Insofern ist das unsere Erachtens beantwortet, oder?

Frau Olberg: Jetzt muss ich nachfragen, ob ich Sie richtig verstanden habe. Ich hatte Sie auf die Kochsalzlösung und die entsprechenden Patienten angesprochen. Ich glaube, das war eine Antwort zu den acht Patienten. Ich wollte wissen: Effekt Kochsalzlösung, die zwei bis fünf Patienten, die 15 Prozent, die Sie eben genannt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Warger, bitte.

Herr Dr. Warger (Vertex Pharmaceuticals): Da es so wenige Patienten betrifft und wir nicht davon ausgehen, dass es irgendeinen Effekt hat, haben wir jetzt nicht dezidiert nachgeschaut. Ich wollte vorhin noch sagen: Der Wendepunkt war in allen vorherigen Ivacaftor-Studien ohne Kochsalz. Ab dieser Studie, eben zum Beispiel diese Kleinkinderstudie, war es dann eben erlaubt und in der Orcambi-Studie von da an.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Weitere Fragen? – Herr van Poppel.

Herr van Poppel: Ich habe noch eine Frage im Hinblick auf die aktuelle Zulassung von Ivacaftor und zum zugelassenen Anwendungsgebiet. Inwieweit ist Ivacaftor auch zugelassen für Kinder im Alter von zwei bis sechs Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg und zweitens auch für die Gruppe von Patienten ab sechs Jahren mit einem Körpergewicht unter 25 kg? Ich bin mir bewusst, dass das natürlich auch sehr geringe Patientenzahlen sind, aber trotzdem wäre es gut zu wissen, ob Ivacaftor für diese beiden kleinen Teilpopulationen auch zugelassen worden ist. Wenn ja: Wie sind die Patienten dann zu behandeln: mit Tabletten oder mit Granulat?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Peceny.

Herr Dr. Peceny (Vertex Pharmaceuticals): Vielen Dank für die Frage. – Sie haben recht: Es gibt tatsächlich mit Blick auf die Anwendungsgebiete für Patienten bis zu fünf Jahren, die mehr als 25 kg wiegen, so etwas wie eine Zulassungslücke, die aber zum Glück eher theoretischer Natur ist, da die Patienten meistens untergewichtig sind und es daher diese Patienten eigentlich nicht gibt. Meine Tochter ist sieben Jahre alt. Sie ist zwar ein bisschen dünn und hat keine Mukoviszidose. Sie wiegt 20 kg.

Zur anderen Frage: Patienten über sechs Jahren und unter 25 kg bekommen die neue Formulierung des Granulats. Die Zulassung vom Granulat lautet: ab zwei Jahre mit einem Körpergewicht von unter 25 kg. Die zwei bis fünf Jahre kommen durch das Studienkollektiv; das war zwei bis fünf Jahre. Aber die Zulassung lautet jetzt: Alle Kinder ab zwei Jahren, die weniger als 25 kg wiegen, können das Granulat bekommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Weitere Fragen? – Die sehe ich nicht. Dann gebe ich Ihnen auch hier die Möglichkeit, zu Ivacaftor als Monosubstanz abschließend das zu würdigen, was wir hier in der letzten Dreiviertelstunde diskutiert haben. Das macht wieder Herr Francot, bitte schön.

Herr Francot (Vertex Pharmaceuticals): Vielen Dank, Herr Vorsitzender, dass Sie uns ein bisschen mehr Zeit gegeben haben als die Stunde, die uns zugesagt war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die Stunde ist immer nur eine Richtgröße, die wir öfters überschreiten. Wenn es spannend ist, machen wir das.

Herr Francot (Vertex Pharmaceuticals): Vielen Dank. – Wir haben uns sehr gefreut über diese Fragen, Anmerkungen und gute Diskussion.

Ich möchte es ganz kurz zusammenfassen. Natürlich: FEV1, Lungenfunktion, Kochsalzlösung usw. sind ganz wichtige Aspekte, über die wir reden. Ich glaube, dass wir mit Orcambi und Kalydeco gewisse Lücken bei der Behandlung von Mukoviszidose schließen, und zwar sehr effektiv.

Wir betrachten immer die Rückmeldungen, die wir von Patienten bekommen über die Ärzteschaft wie Herrn Dr. Riethmüller. Wir reden eigentlich von kleinen Kindern, die mit dieser Behandlung unbesorgter und mit weniger Krankenhausaufenthalten aufwachsen als Kinder und Jugendliche, die ohne Unterbrechungen in die Schule gehen können, die auch mal wieder ein Studium an der Fachhochschule oder Universität planen können, die einfach eine Zukunft planen. Erwachsene können ohne ständige Krankmeldungen zur Arbeit gehen. Das

ist es eigentlich, worüber wir mit Blick auf diese Produkte reden, den Mukoviszidosepatienten ein gesünderes und besseres Leben zu geben.

Mit diesen Bemerkungen möchte ich abschließen. – Noch einmal vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir haben zu danken für die aus meiner Sicht sehr anregende auch in Teilen weiterführende Diskussion und Erörterung der einzelnen Fragestellungen. Wir werden das, was jetzt hier diskutiert worden ist, selbstverständlich gewichten. Sie nahmen immer darauf Bezug, dass Sie drei Dossiers vorgelegt haben, die in zwei Produkten zusammengeführt werden. Ich sage Ihnen: Sie können davon ausgehen – auch das wird immer von den entsprechenden Verbänden kritisiert –, dass wir selbstverständlich sehr sauber die Patientenpopulationen unterscheiden und sie am Ende nicht einem Konglomerat aus unterschiedlichsten Dingen ausgesetzt werden. Deshalb war es auch wichtig, dass wir die beiden großen Blöcke getrennt diskutiert haben.

Aber auch beim Monopräparat werden die beiden unterschiedlichen Anwendungsbereiche bzw. die beiden Zulassungsbereiche selbstverständlich in einem Beschluss sauber aufbereitet und dann auch getrennt bewertet werden mit entsprechender Begründung. Insofern brauchen Sie keinerlei Sorgen zu haben, dass Sie das in irgendeiner Form benachteiligt, sondern es ist natürlich adäquat und angemessen, dass man das in dieser Art und Weise tut.

Dann können wir die Anhörung an dieser Stelle beenden. Danke, dass Sie da waren, und schönen Resttag noch.

Schluss der Anhörung: 16.33 Uhr